

Topische Beziehungen zwischen
sprachlichen Teilleistungsstörungen und sharp-wave-Foci
bei Kindern

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Silvia Kinder
geboren am 17.3.1976 in Rochlitz

16. Februar 2004

Erster Gutachter: Professor Dr. med. Ulrich Brandl
Zweiter Gutachter: Professor Dr. med. Bernhard Blanz
Dritter Gutachter: Professor Dr. med. Heinz Lauffer

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.05.2005

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
ZUSAMMENFASSUNG	V
1 EINLEITUNG	1
2 ZIELSETZUNG	5
3 GRUNDLAGEN	6
3.1 Einbezogene Krankheitsbilder	6
3.1.1 Erläuterung epileptologischer Grundbegriffe	6
3.1.2 Klassifikation der kindlichen Partialeepilepsien	7
3.1.2.1 Rolando-Epilepsie	8
3.1.2.2 Landau-Kleffner-Syndrom	10
3.1.2.3 Epilepsie mit kontinuierlichen spikes and waves während des Schlafes	11
3.2 Zerebrale Organisation sprachlicher Leistungen	12
3.2.1 Zytoarchitektonische Gliederung des Kortex	12
3.2.2 Läsionsstudien	13
3.2.3 Studien mittels bildgebender Verfahren	14
3.2.4 Neuroradiologische Aktivierungsstudien	14
3.2.5 EEG- und MEG-Studien	24
3.3 Funktionelle Untersuchung von Hirnaktivität	25
3.3.1 Überblick über die Verfahren	25
3.3.2 Magnetencephalographie	26
4 PATIENTEN UND METHODEN	33
4.1 Patienten	33
4.1.1 Zusammensetzung der Studiengruppe	33
4.1.2 Untersuchungsablauf	33
4.1.3 Basisbefunde	35
4.2 Magnetencephalogramm	40
4.2.1 Apparative Ausstattung	40
4.2.2 Beschreibung der Untersuchungssituation	41
4.2.3 Aufnahme des MRT	42
4.2.4 Datenanalyse	43
4.2.4.1 Überblick über die Rohdatenauswertung	43
4.2.4.2 Quellenrekonstruktion	44
4.2.4.3 Cluster-Darstellung der epileptischen Aktivität	46
4.2.4.4 Zuordnung zu funktionellen Arealen	48
4.2.5 Rekonstruktionsgenauigkeit	48
4.3 Verschiedene Sprachmodelle zur Datenanalyse	51

5	ERGEBNISSE	54
5.1	Datenqualität	54
5.1.1	Bilanz der Datenerhebung	54
5.1.2	Erzielte Rekonstruktionsgenauigkeit	54
5.2	Spikelokalisationen	57
5.3	Analyse der Psychologischen Befunde und Gruppenzuteilung	60
5.3.1	Ergebnisse der psychologischen Begutachtung	60
5.3.2	Leistungsniveau im Vergleich zu Entladungsfrequenz und Krankheitsdauer	62
5.4	Topische Beziehungen zwischen Foci und kortikalen Spracharealen	64
5.4.1	Untersuchung der Fallgruppe	64
5.4.1	Untersuchung der Kontrollgruppe	66
5.4.3	Gruppenvergleich	68
5.5	Gruppenvergleich bezüglich der Spikehäufigkeit	70
5.6	Gruppenvergleich bezüglich der Krankheitsdauer	71
6	DISKUSSION	72
6.1	Zusammenfassung und Wertung der Ergebnisse	72
6.1.1	Zusammenhang zwischen Dipollokalisationen und Sprachstörung	72
6.1.2	Zusammenhang zwischen Spikehäufigkeit und Sprachstörung	79
6.1.3	Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Sprachstörung	80
6.2	Diskussion der Methodik	81
6.2.1	Patientengut	81
6.2.2	Technische Ausstattung	83
6.2.3	Datenanalyse - Koordinatentransformation	84
6.2.4	Studiendesign	85
7	SCHLUSSFOLGERUNGEN	87
8	LITERATURVERZEICHNIS	90
	ANHANG	98
	Erhebungsbogen	98
	Einverständniserklärung	99
	Danksagung	100
	Lebenslauf	101
	Ehrenwörtliche Erklärung	102

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BA	Brodmann Areal
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius (Einheit der Temperatur)
ca.	circa
CSWS (ESES)	Epilepsie mit kontinuierlichen spikes and waves während des Schlafes (epilepsy with Continuous Spikes and Waves during slow Sleep)
CT	Computertomographie
d. h.	das heißt
EEG	Elektroencephalographie/Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiographie/Elektrokardiogramm
ERP	Ereignis korrelierte Potentiale (event related potential)
ESES (CSWS)	Epilepsie mit kontinuierlichen spikes and waves während des Schlafes (Epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep)
evtl.	eventuell
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
fT	femto Tesla, = 10^{-15} T (SI-Einheit der magnetischen Induktion)
ggü.	gegenüber
HAWIK	Hamburger Wechsler Intelligenztest für Kinder
HAWIVA	Hannover Wechsler Intelligenztest für das Vorschulalter
incl.	inclusive
IQ	Intelligenzquotient
K	Kelvin (SI-Einheit der thermodynamischen Temperatur)
K-ABC	Kaufman- Intelligenztest für Kinder und Jugendliche (Kaufman-Assessment Battery for Children)
KRAMER	Kramer-Test
li.	linksseitig
LS	Läsionsstudie
MEF	motorisch evozierte Felder

MEG	Magnetencephalographie/Magnetencephalogramm
MGFP	Mean Global Field Power
MKG	Magnetokardiographie/ Magnetokardiogramm
mm	milli Meter, = 10^{-3} m, (SI-Einheit der Länge)
MRT	Magnetresonanztomographie/Magnetresonanztomogramm
ms	milli Sekunde(n), = 10^{-3} s (SI-Einheit der Zeit)
MW	Mittelwert
nT	nano Tesla, = 10^{-9} T (SI-Einheit der magnetischen Induktion)
PET	Positronenemissionstomographie/ Positronenemissionstomogramm
pT	pico Tesla, = 10^{-12} T (SI-Einheit der magnetischen Induktion)
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss (Regional Cerebral Blood Flow)
re.	rechtsseitig
REM-Schlaf	Schlafphase mit schnellen Augenbewegungen (Rapid Eye Movement)
s	Sekunde(n), (SI-Einheit der Zeit)
SNR	Signal-Rausch-Abstand (Signal to Noise Ratio)
SPS	Sprachstörung
SQUID	supraleitendes Quanteninterferometer
STABW	Standardabweichung
T	Tesla (SI-Einheit der magnetischen Induktion)
u. a.	unter anderem
μ T	micro Tesla, = 10^{-6} T (SI-Einheit der magnetischen Induktion)
μ V	micro Volt, = 10^{-6} V (SI-Einheit des Elektrischen Potentials)
v. a.	vor allem
Wada-Test	Test zur Ermittlung der Hemisphärendominanz bei Epilepsie (Erstbeschreibung durch J. Wada)
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

ZUSAMMENFASSUNG

Fokale Epilepsien im Kindesalter sind ein häufiges Krankheitsbild und nicht selten mit schwerwiegenden Sprachproblemen der Patienten assoziiert. Aus klinischen Überlegungen ist die Beantwortung folgender Frage von grundsätzlicher Bedeutung: Stellen jene Patienten, deren Sprachregression pathophysiologisch direkt auf den epileptischen Focus zurückzuführen ist, einen wesentlichen Anteil am gesamten Patientenpool dar? Das Ergebnis könnte Diagnostik und Therapiemanagement der betroffenen Patienten entscheidend beeinflussen. Für die im Folgenden vorgestellte Arbeit wurde deshalb ein symptombezogener Studienansatz gewählt. Thematisch verwandte Studien beziehen sich ausschließlich auf bestimmte Syndrome aus dem epileptischen Formenkreis und äußern sich zur Genese der Sprachstörung kontrovers.

Folgende Arbeitshypothese wurde zur Analyse dieses Themas aufgestellt und anhand einer prospektiven Studie untersucht: *Die fokale epileptische Aktivität führt zu einer kortikalen Funktionsstörung im Herdbereich. Bei Patienten mit Teilleistungsstörungen im Sprachbereich befindet sich der Focus daher in einem sprachrelevanten Hirnareal. Die epileptischen Herde der Kinder ohne Sprachstörung sind nicht in den kortikalen Spracharealen lokalisiert.*

Patienten mit fokaler Epilepsie wurden hinsichtlich ihres Sprachvermögens psychologisch untersucht. Es erfolgte eine Gruppenzuordnung von Patienten mit Sprachstörung zur Fallgruppe und von denen ohne Sprachstörung zur Kontrollgruppe. Die Quelle der fokalen epileptischen Entladungen jedes Patienten wurde durch Magnetencephalographie und MRT-Aufnahme des Kopfes exakt lokalisiert. Dann erfolgte ein Gruppenvergleich bezüglich der Ausgangspunkte der fokalen Aktivität. Zur Auswertung benötigte man eine Aufstellung aller an der Sprachverarbeitung beteiligter Kortexareale. Da sich die klassischen Sprachmodelle als unzulänglich erwiesen haben, und die Forschung mittels neuroradiologischer Aktivierungsstudien viele neue Erkenntnisse erbracht hat, wurde eine umfangreiche Literaturrecherche durchgeführt und daraus ein Aktualisiertes Sprachmodell entwickelt. Die Auswertung erfolgte anhand von drei Sprachmodellen im Vergleich: das Klassische Modell nach Broca und Wernicke, das Erweiterte und das Aktualisierte Modell.

Die folgenden Ergebnisse wurden ermittelt. Nach dem Klassischen Sprachmodell befand

sich von zwölf Patienten der Fallgruppe nur bei einem Patienten ein Focus in einem Sprachareal, demgegenüber jedoch von drei Patienten der Kontrollgruppe. Nach dem Erweiterten Sprachmodell befanden sich die Herde von drei Patienten der Fallgruppe, und von vier Patienten der Kontrollgruppe in sprachrelevanten Hirnbereichen. Nach dem Aktualisierten Modell befand sich bei der Mehrzahl der Patienten der Fallgruppe, jedoch auch der Patienten der Kontrollgruppe ein Herd im Sprachkortex. Weiterhin wurde die Entladungsfrequenz während der Messungen zwischen den Gruppen verglichen und erbrachte keinen signifikanten Unterschied. Bei der Gegenüberstellung der mittleren Krankheitsdauer der Epilepsie zeigte sich ein Trend zur längeren Krankheitsdauer bei Kindern mit manifester Sprachstörung.

Aus den dargestellten Resultaten ergeben sich zwei grundsätzliche Interpretationsmöglichkeiten: 1.) Die aufgestellte Hypothese ist prinzipiell richtig, die Ergebnisse jedoch durch Fehler verzerrt. Als Fehler können aufgeführt werden: Die verwendeten Sprachmodelle spiegeln die reale Sprachverarbeitung unzureichend wider, der für die Sprachstörung verantwortliche Focus wurde nicht detektiert, die Plastizität des Gehirns ermöglicht individuelle Anpassung an epilepsiebedingte kortikale Störungen. 2.) Die aufgestellte Hypothese ist falsch, weil bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten die Sprachstörung nicht durch den epileptischen Herd bedingt ist. Diese Deutung scheint angesichts der Datenanalyse am wahrscheinlichsten, da sich zwischen Fall- und Kontrollgruppe nicht wenigstens ein Trend der Lokalisationsverteilung abgezeichnet hat.

Folgende Schlussfolgerungen werden demnach aus den Studienergebnissen hergeleitet. Da sich keine Unterscheidung zwischen den Gruppen bezüglich der Lokalisationsverteilung ergab, scheint der Anteil der Patienten mit epilepsiebedingter Sprachaffektion unter den Patienten mit Epilepsie und Sprachstörung gering zu sein. Die Rentabilität einer Routinelokalisation des Focus durch MEG bei Kindern mit Partialepilepsie steht daher in Frage. Eine Änderung der Therapiestrategie bei Patienten mit Sprachstörung ist ebenfalls nicht zu befürworten.

Um die Kinder mit epilepsiebedingter Sprachstörung für eine Nachfolgestudie zu separieren, sollten einige Überlegungen in das zukünftige Studiendesign einbezogen werden: Nach Focuslokalisation und Therapiebeginn sollten die Patienten mit Sprachverbesserung nach medikamentöser Einstellung separiert werden und die Lokalisation der Foci auf die Beteiligung des Sprachkortex hin analysiert werden. Die Krankheitsdauer der Epilepsie sollte durch Gruppenbildung Berücksichtigung finden.

1 EINLEITUNG

Fokale kindliche Epilepsien, auch genannt idiopathische Partialepilepsien, sind ein häufiges und prognostisch oftmals gutartiges Krankheitsbild. Unter den Epilepsien des Kindesalters insgesamt, deren Inzidenz mit 60/100000 angegeben wird, stellen die fokalen Epilepsien mit 58 % den größten Anteil (Freitag et al., 2001) dar. Sie beruhen auf einer Funktionsstörung in einem oder mehreren Hirnbereichen, die zu einer lokalen hypersynchronen Aktivität der Nervenzellen führt. Elektroencephalographisch zeigen sich typischerweise sehr aktive sharp-wave-Herde. Klinisch können die Patienten Anfälle in verschiedenen Erscheinungsbildern erleiden. Bei der Mehrzahl der betroffenen Kinder treten diese Anfälle selten auf und sistieren spontan mit Eintreten des Pubertätsalters. Deshalb werden Epilepsien dieses Formenkreises auch als „benigne“ bezeichnet. Viele der betroffenen Patienten leiden jedoch unter auftretenden Zusatzsymptomen, die nach der Ausheilung der Epilepsie nicht oder nur teilweise regredient sind. Ein besonders schwerwiegendes Problem stellen diesbezüglich sprachliche Teilleistungsstörungen dar, da sie die soziale Interaktion der Patienten erheblich beeinträchtigen und sekundär zu Einbußen der intellektuellen Fähigkeiten führen können.

Die vorliegende Arbeit soll den pathophysiologischen Zusammenhang zwischen auftretenden Sprachstörungen und der Lokalisation fokaler epileptischer Paroxysmen näher untersuchen. Anhand der Patienten soll analysiert werden, ob die fokalen Generatoren der Epilepsien direkt in sprachlich relevanten Hirnarealen einschließlich dafür wesentlicher Assoziationssysteme liegen. Das Auftreten von Teilleistungsstörungen wäre dann dadurch erklärbar, dass durch die epileptische Aktivität lokale Hirnfunktionsstörungen hervorgerufen werden.

Bisher sind keine Publikationen bekannt, deren methodischer Ansatz wie bei der vorliegenden Studie auf klinisch-symptomatischer Ebene liegt, d. h. Untersuchung von Patienten mit den Symptomen einer Sprachstörung und dem Befund einer fokalen Epilepsie. Thematisch verwandte Arbeiten beziehen sich zumeist auf Patienten mit speziellen Partialepilepsieformen, wie Landau-Kleffner-Syndrom. Bei diesem Syndrom gehören temporal oder temporoparietal lokalisierte Entladungen und Sprachstörungen zu

den diagnostischen Charakteristika. Daher ist eine Lokalisation der epileptischen Quelle in perisylvischen Arealen hochwahrscheinlich. Ein kausaler Zusammenhang (fokale Epilepsie führt zu funktionellen kortikalen Störungen im Herdbereich) zwischen den Symptomen liegt nahe. Sprachstörungen können jedoch auch im Zusammenhang mit anderen Formen von Partialepilepsien vorkommen. Ließen sich diese ebenfalls durch eine funktionelle kortikale Störung infolge epileptischer Entladungen begründen, so müsste sich bei den betroffenen Patienten der Focus ebenfalls in sprachrelevanten Hirnrindengebieten befinden. Diese Überlegungen führen zur Verwendung des vorgestellten "offeneren" Ansatzes der Studie auf klinisch-symptomatischer Ebene.

Durch die Beantwortung folgender Fragen gewinnt die durchgeführte Studie an klinischer Bedeutung:

Die Kombination der Symptome einer Fokalepilepsie mit denen einer Sprachstörung ist im klinischen Alltag nicht selten anzutreffen. Dabei besteht die Möglichkeit, dass diese Symptome unabhängig voneinander auftreten oder in pathophysiologisch kausaler Beziehung zueinander stehen. Es stellt sich die Frage, ob die Gruppe der Patienten mit einer linguistischen Dysfunktion aufgrund einer epileptischen kortikalen Funktionsstörung die Mehrzahl der beobachteten Fälle darstellt.

Die anknüpfende Überlegung ist, ob es abhängig von dem Ergebnis lohnenswert erscheint, bei unklarer Sprachregression eine routinemäßige Ausschlussdiagnostik bezüglich einer fokalen Epilepsie anzustreben und vor allem bei Patienten mit neu diagnostiziertem epileptischen Herd ohne Sprachbeteiligung eine Focuslokalisation durch MEG (Magnetencephalographie) durchzuführen. Dann ergäbe sich die Möglichkeit, bei Lokalisation des Herdes in kortikalen Sprachzentren einer Sprachstörung frühzeitig entgegenzuwirken.

Das erzielte Ergebnis hat daher ebenfalls Bedeutung bezüglich des medikamentösen Therapiebeginns. Bisher wird bei Patienten mit Formen von "benignen" fokalen Epilepsien mit seltenen Anfällen aufgrund der Selbstheilungstendenz in der Pubertät zurückhaltend therapiert. Es stellt sich die Frage, ob bei Kindern, deren Focus in sprachrelevanten Kortexarealen lokalisiert ist, eine frühzeitige medikamentöse Focussanierung angebracht ist. Wäre eine auftretende Sprachstörung in einem hohen

Prozentsatz von Betroffenen durch den epileptischen Herd bedingt, müsste man diese Patienten möglicherweise eher therapieren, und das Therapieziel von Anfallsfreiheit auf EEG-Sanierung umstellen.

In der neurologischen Forschung existieren verschiedene Hypothesen zur Pathophysiologie der Epilepsie-assoziierten Teilleistungsstörungen. Es liegt nahe, den epileptischen Herd eines Patienten mit Sprachstörungen in Hirnarealen zu vermuten, die für die Sprachfunktion unerlässlich sind (z. B. Broca- und Wernicke-Areal). Von Landau und Kleffner wurde in dem ursprünglichen Konzept zu dem später nach ihnen benannten Syndrom postuliert, dass persistierende epileptische Entladungen im Bereich der Zentrotemporalregion zu einer funktionellen Schädigung von jenen Hirnarealen führen, die für die Sprachfunktion essentiell sind (Landau & Kleffner, 1957). Auch heute gehen viele Autoren davon aus, dass die lokalen epileptischen Entladungen eine funktionelle Schädigung des betroffenen Kortexareals auslösen (Billard et al., 1990). Weitergehend wird sogar postuliert, dass bei Kindern ohne bisherige epileptische Symptome und unklarer Sprachregression eine fokale Epilepsie als differentialdiagnostische Möglichkeit betrachtet werden muss (Gross-Selbeck, 1993; Lewine, 1997). Lewine et al. weisen diesbezüglich in einer Studie an betroffenen Kindern einen epileptischen Focus in 14 von 20 Fällen nach (Lewine, 1997).

Andererseits muss jedoch erwähnt werden, dass es nach klinischer Erfahrung nur bei ca. 20% der Kinder nach Sanierung des EEG-Befundes auch zu einer Besserung der bestehenden Teilleistungsstörungen kommt, so dass der kausale Zusammenhang demnach bezweifelt werden darf. Gross-Selbeck et al. legten auf einer Tagung der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie 2002 erstmalig eine Untersuchung von 36 Patienten vor, deren Gegenstand die Korrelation zwischen neuropsychologischen Defiziten und den EEG-Veränderungen war. Dabei wurde letztendlich kein typisches Muster eines Entwicklungsdefizits für die Kinder mit idiopathischer Partialepilepsie festgestellt. Vielmehr zeigte sich, dass die Verläufe der Patienten sehr unterschiedlich waren und keine einfachen Korrelationen zuließen (Gross-Selbeck et al., 2003). Von Deonna wird bestätigt, dass bei den meisten seiner Studienpatienten mit der Diagnose eines Landau-Kleffner-Syndroms trotz einer Verbesserung der Sprachfunktion nach adäquater Behandlung eine linguistische Dysfunktion bestehen bleibt (Deonna, 1991). Auch von Montovani wird in einer

Langzeitstudie über neun Patienten berichtet, von denen sechs nach einem Zeitraum von 10 bis 28 Jahren nach Beginn der Aphasie noch unter einer Sprachstörung leiden (Mantovani & Landau, 1980). Von Holmes wurde schon 1981 die Hypothese aufgestellt, dass Epilepsie und sprachliche Dysfunktion Epiphänomene eines anderen zugrunde liegenden pathologischen Prozesses darstellen (Holmes et al., 1981).

Insgesamt muss festgestellt werden, dass die Pathogenese des Landau-Kleffner-Syndroms und angrenzender Krankheitsbilder bisher nur unzureichend erforscht ist, v. a. die Ursache der assoziierten Sprachstörungen ist ungeklärt (Paquier et al., 1992). Da die Ergebnisse von CT und MRT typischerweise normal sind, ist die Identifikation der Quelle der epileptischen Entladungen für das Verständnis und die Behandlung von Fokalepilepsien von großer Bedeutung (Sobel et al., 2000).

2 ZIELSETZUNG

Wie im vorangehenden Abschnitt erläutert wird, soll der Kausalzusammenhang zwischen der Lokalisation des epileptischen Herdes und einer sprachlichen Teilleistungsstörung analysiert werden. Ziel ist es, Patienten mit dem Krankheitsbild einer idiopathischen Partialepilepsie in einer prospektiven Studie zu untersuchen. Es wird ein Gruppenvergleich bezüglich des Vorhandenseins einer sprachlichen Dysfunktion angestrebt.

Dazu werden die Patienten psychologischen Tests unterzogen und eine psychologische Gesamtbeurteilung eines jeden Patienten erstellt. Diese erlaubt die Einteilung der Studienpopulation in eine Gruppe mit Sprachstörungen („Fallgruppe“) und eine Gruppe ohne linguistische Dysfunktion („Kontrollgruppe“). Die Foci aller Patienten werden exakt lokalisiert. Dafür wird die Methode des Magnetencephalogramms in Verbindung mit der Kopf-MRT-Aufnahme des Patienten gewählt. Die errechnete Lokalisation der einzelnen epileptischen Herde wird dahingehend überprüft, ob sie einem sprachrelevantem Kortexareal zugeordnet werden kann.

Die Auswertung erfolgt mit Hilfe von drei Sprachmodellen, ein Klassisch-Konnektionistisches Modell (nach Broca und Wernicke), ein Erweitertes Modell und ein Aktualisiertes Modell, das auch die neuesten Sprachstudien mit einbezieht. Zur Erstellung des Aktualisierten Modells wird eine ausführliche Literaturrecherche durchgeführt. In der Auswertung erfolgt der Vergleich der Focuslokalisationen zwischen Patienten der Fall- und der Kontrollgruppe bezüglich der Lokalisationen der jeweiligen epileptischen Herde.

Die zu prüfende Arbeitshypothese lautet:

Die fokale epileptische Aktivität führt zu einer kortikalen Funktionsstörung im Herdbereich. Bei Patienten mit Teilleistungsstörungen im Sprachbereich befindet sich der Focus daher in einem sprachrelevanten Hirnareal. Die epileptischen Herde der Kinder ohne Sprachstörung sind nicht in den kortikalen Spracharealen lokalisiert.

3 GRUNDLAGEN

3.1 Einbezogene Krankheitsbilder

3.1.1 Erläuterung epileptologischer Grundbegriffe

Fokale Epilepsien werden klinisch und elektroencephalografisch diagnostiziert. In diesem Abschnitt werden die in der Arbeit verwendeten epileptologischen Grundbegriffe vorgestellt. Es wird dabei vor allem auf die Art der Ableitung des EEG und dessen Beurteilung eingegangen. Einige pathologische Graphoelemente, die zur Diagnose der fokalen epileptischen Funktionsstörung führen, werden dargestellt.

Das klinische EEG im Kindesalter wird, unter Beachtung des Alters und der Vigilanz, nach folgenden Gesichtspunkten beurteilt:

- dominante Frequenz in Beziehung zur Altersnorm
- Normalität der topographischen Zuordnung
- Amplitude der Aktivität
- Abweichung vom symmetrischen Aufbau und kontinuierlichen Ablauf des EEG, wie z. B. Herdbefunde
- Abweichungen von der Norm nach Provokationsmanövern (Fotostimulation, Hyperventilation)

Eine herdförmige Störung (Focus) ist gekennzeichnet von einem Amplitudenmaximum über einer bestimmten Elektrode in unipolaren Ableitungen bzw. von einer Phasenumkehr in bipolaren Ableitungen. Lokalisierte pathologische Aktivität, die in der Diagnose zu der Bezeichnung einer epileptischen Herdstörung führen kann, wird anhand morphologischer Kriterien als Welle, Spitze oder steile Welle bezeichnet oder in Kombination mehrerer Elemente als Spitzenkomplex, Spitze-Welle-Komplex, Polyspike-Wave-Komplex oder Steile-Wellen-Komplex charakterisiert. Die wichtigsten in der vorliegenden Arbeit verwendeten Begriffe werden in Tabelle 1 erläutert (Schmid & Tirsch, 1995).

Tabelle 1: Definitionen verwendeter epileptologischer Begriffe

Begriff	Beschreibung
Welle (wave)	Komplexe mit annähernd gleich bleibender Dauer und gleichmäßigem Verlauf, kann in ihrer Ausprägung mono-, bi- oder polyphasisch charakterisiert werden
Spitze (spike)	spitzenförmiger Ablauf mit einer Dauer unter 80 ms (an der Basis gemessen), Hauptkomponente meist negativ, Amplitude ragt nicht immer über das Niveau der Grundaktivität hinaus
Steile Welle (sharp wave)	rasch ansteigende und langsamer abfallende Welle von mehr als 80 und weniger als 250 ms Dauer (an der Basis)
Spitzenkomplex (Polyspike-Komplex)	Folge von zwei oder mehr Spitzen
Spitze-Welle-Komplex (spike-wave-Komplex)	Kombination von einer Spitze mit nachfolgender langsamer Welle, Spitze kann auch im aufsteigenden Schenkel der Welle eingelagert sein
Poly-spike-wave-Komplex	Komplex aus mehreren Spitzen und einer nachfolgenden langsamen Welle
Steile-Wellen-Komplex (sharp-slow-wave-Komplex)	einer steilen Welle folgt eine langsame Welle

3.1.2 Klassifikation der kindlichen Partialepilepsien

In der vorliegenden Studie wurde der Zusammenhang zwischen Sprachstörungen und Partialepilepsien im Kindesalter untersucht. Als Partialepilepsien bezeichnet man Epilepsien mit fokaler Genese, sie beruhen auf einer Funktionsstörung in einem oder mehreren Hirnbereichen (Gross-Selbeck, 1993). Die Aufnahme in das Probandenkollektiv erfolgte unabhängig vom diagnostizierten Syndrom des epileptischen Formenkreises. Vielmehr waren das Vorhandensein mindestens eines lokalisierten epileptischen Herdes und fakultativ das Vorliegen einer Sprachfunktionsstörung Zuordnungskriterien für den Studieneinschluss eines Patienten (Einschlusskriterien in Abschnitt 4.1.1). Daher wurden Kinder mit verschiedenen epileptischen Syndromen untersucht. Die für die Studie relevanten Formen der Partialepilepsien sollen hier vorgestellt werden.

Die Klassifikation der Epilepsien im Kindesalter ist von Dose und Gross-Selbeck entscheidend beeinflusst worden (Gross-Selbeck, 1993). Meusers & Albani stellten die Klassifikation der idiopathischen Partialepilepsien im Jahre 2003 aktualisiert vor (Meusers & Albani, 2003). Folgende Syndrome wurden von Ihnen diesem Formenkreis zugeordnet:

- Epilepsie mit Rolando-Focus,
- Idiopathische Epilepsie mit occipitalen Paroxysmen,
- Idiopathische Epilepsie mit affektiver Symptomatik,
- Partialepilepsie mit extremen somatosensorisch evozierten Potentialen,
- Pseudo-Lennox-Syndrom,
- Landau-Kleffner-Syndrom und
- Epilepsie mit kontinuierlichen spikes and waves während des Schlafes (ESES oder CSWS).

Die frühere Unterteilung in „benigne“ (Sistieren der Symptome nach der Pubertät) und „atypische“ Formen (Residualsymptome nach Ausheilung) dieser Syndrome wurde wieder verlassen. Vielmehr steht heute der Begriff der Heredität im Vordergrund der nosologischen Zuordnung. Das Hauptmerkmal der Partialepilepsien stellt somit die mit der Reifung des ZNS sistierenden Anfälle und EEG-Veränderungen dar. Von Meusers & Albani werden folgende Gemeinsamkeiten der idiopathischen Partialepilepsien herausgestellt:

- Die Ätiologie ist genetisch.
- Bis zum Ende der Pubertät sistieren die Symptome, unabhängig von der Schwere des Krankheitsbildes und der durchgeführten Therapie.

Prognose, mentale Entwicklung der Patienten und Anfallssymptomatik hingegen sind wichtige Unterscheidungskriterien (Meusers & Albani, 2003). Im Folgenden sollen die für die Studie relevanten Partialepilepsieformen vorgestellt werden. Es handelt sich dabei vor allem um solche mit möglichen Teilleistungsstörungen im Sprachbereich, wie das Landau-Kleffner-Syndrom, die Rolando-Epilepsie und die Epilepsie mit kontinuierlichen spikes and waves während des Schlafes.

3.1.2.1 Rolando-Epilepsie

Dieses Krankheitsbild ist mit 10-15 % aller kindlichen Epilepsien die häufigste Partialepilepsieform im Kindesalter. Betroffen sind Patienten im Alter von 3-13 Jahren, die neurologische Untersuchung ist meist unauffällig. Allerdings hat sich gezeigt, dass bei den Kindern häufig Teilleistungsstörungen zu finden sind, v. a. im sprachlichen und auditiven Bereich (Wortfindungsstörungen, Lese-Rechtschreibprobleme, u. a.). Dies gilt

auch für Patienten mit EEG-Focus ohne Anfallssymptome (Gross-Selbeck, 1993). Charakteristisch für dieses Krankheitsbild sind sensible und motorische Anfälle im Gesicht, v. a. der Mund-, Wangenregion und der Kaumuskulatur. Es besteht fast immer eine Sprechstörung, die den Anfall oft überdauert (so genannte „speech arrest“). Das Bewusstsein bleibt während des Anfalls erhalten, jedoch können die Anfälle generalisieren und somit zu einer Bewusstlosigkeit und anderen motorischen Entäußerungen führen. Meist treten die Anfälle im Schlaf auf, oft kurz nach dem Einschlafen oder im morgendlichen Leichtschlaf.

Das EEG zeigt typischerweise einen sharp-wave- oder sharp-slow-wave-Focus über der Zentrotemporalregion, nicht selten mit Ausbreitung auf benachbarte Hirnregionen oder zur Gegenseite. Der Herd ist nicht zwangsläufig auf ein Areal beschränkt, es können auch mehrere voneinander unabhängige Foci über beiden Hemisphären vorkommen. Im Verlauf findet man häufig auch einen Wechsel der Focuslokalisation (Meusers & Albani, 2003). Diese klinischen Merkmale des Krankheitsbildes haben zu der Hypothese der „Maturation-Epilepsie“ geführt. Demnach könnte eine verzögerte Entwicklung der synaptischen Verbindungen im reifenden Gehirn ausschlaggebend für den Ursprung der Rolandischen spikes sein (Loiseau & Duche, 1992). Eingehende EEG-Analysen haben zu einer Unterscheidung von hochzentraler (über C3/C4) und tiefzentraler (C6/C7) Lokalisation des Focus und der zugehörigen klinischen Anfallssymptomatik geführt (Legarda et al., 1994). Die Autoren postulieren daher zwei distinkte elektroklinische Untergruppen der Rolando-Epilepsie. Im Schlaf findet sich meistens eine Zunahme der hypersynchronen Aktivität, z. T. mit ausgeprägter Generalisation bis hin zum bioelektrischen Status (Gross-Selbeck, 1993).

Der Verlauf der Rolando-Epilepsie ist günstig, die Anfälle sistieren oft in der Pubertät, die EEG-Veränderungen können noch über längere Zeit bestehen bleiben. Die Beeinträchtigungen der höheren Hirnfunktionen und Denkstörungen, die trotz normaler Intelligenz vorkommen können (Heijbel & Bohman, 1975), sind nach der Adoleszenz nicht mehr nachweisbar bzw. werden kompensiert. Es bestehen jedoch fließende Übergänge zu den prognostisch weniger günstigen Verlaufsformen wie CSWS (epilepsy with continuous Spikes and Waves during slow sleep) und Pseudo-Lennox-Syndrom (Meusers & Albani, 2003).

3.1.2.2 Landau-Kleffner-Syndrom

Das Syndrom wurde 1957 von Landau und Kleffner erstmals beschrieben (Landau & Kleffner, 1957). Hierbei handelt es sich um eine Partialepilepsieform mit dem Leitsymptom der Aphasie. Es besteht meist eine „Sprachentwicklungsverzögerung im Sinne einer Dys- oder Aphasie, [...] nach in der Regel bis dahin normaler Entwicklung, wobei eine vorherige Sprachentwicklungsverzögerung offensichtlich nicht selten ist. Mit dem Auftreten der Sprachproblematik, bei der Wortfindungsstörungen besonders häufig imponieren, geht vielfach auch eine Beeinträchtigung weiterer mentaler Funktionen sowie Verhaltensstörungen einher“ (Gross-Selbeck, 1993). Es sind sehr unterschiedliche Verläufe der Sprachaffektion beschrieben, variierend von rascher Rückbildung bis zum langsam progredienten Zerfall der Sprachfunktion (Meusers & Albani, 2003). Typischerweise ist oftmals die auditorische Agnosie als Form der rezeptiven Sprachstörung das initiale Symptom (Rapin, 1995). Das anfängliche bestehen bleiben einer normalen intellektuellen Leistungsfähigkeit in nichtsprachlichen Bereichen hilft dabei, diese Patienten im Verdachtsfall von denen mit schwerer organischer Hirnschädigung abzugrenzen (Landau & Kleffner, 1957). Schwieriger hingegen ist die klinische Abgrenzung von Patienten mit erworbener Form der Taubheit (Landau & Kleffner, 1957; Mouridsen, 1995). Daher sollte bei allen Kindern mit unklarer Regression der Sprachentwicklung eine EEG-Diagnostik einschließlich Schlafableitung erfolgen. (Gross-Selbeck, 1993).

Nur 70% der betroffenen Patienten haben Anfälle, meist in geringer Frequenz (Beaumanoir, 1985). Treten Anfälle auf, können sie generalisiert, fokal, myoklonisch oder als Petit mal imponieren (Landau & Kleffner, 1957; Deonna, 1991). EEG-diagnostisch findet man fokale oder multifokale Veränderungen, die mit temporalen oder temporoparietalen Entladungen einhergehen. Im Schlaf sind oft durchgehend auftretende sharp slow waves bis hin zum bioelektrischen Status nachweisbar.

Die sprachlichen Defizite bilden sich oft nur unvollständig zurück. Klinische Erfahrungen zeigen, dass die Verbesserung der sprachlichen Leistungsfähigkeit dabei von der therapeutischen Beeinflussbarkeit des EEG-Befundes abhängt (Meusers & Albani, 2003). Hierbei kommt wahrscheinlich der Beeinflussbarkeit des schlafgebundenen bioelektrischen Status eine besondere Bedeutung zu. Mehrfach wird beschrieben, dass die konsequente Beseitigung dessen zu einer Regeneration der

Sprachfunktion führen kann (Marescaux et al., 1990; Zardini et al., 1995). Die scheint umso erfolgreicher, je früher nach Beginn der Sprachaffektion die Sanierung der nächtlichen Staten erreicht wurde (Lerman et al., 1991). Dennoch sind die Beziehungen zwischen den EEG-Veränderungen und der Sprachrestitution in einigen Fällen nicht eindeutig (Tharpe et al., 1991; Zardini et al., 1995), auch wenn in vielen Fällen eine Besserung nach der Normalisierung des EEG-Befundes beobachtet wird (Meusers & Albani, 2003). Klinische Erfahrungen zeigen, dass sich bei einem Teil der betroffenen Patienten trotz saniertem EEG die bestehende Sprachstörung nicht oder nur unvollständig bessert (Gross-Selbeck et al., 2003). Sichere Kriterien für eine zuverlässige prognostische Voraussage sind bis heute nicht beschrieben (Paquier et al., 1992). Es ist durch klinische Studien bisher nicht ausreichend belegt, ob die Lokalisation des Focus für die Art der Teilleistungsstörung von Bedeutung ist. Die Beleuchtung dieses Zusammenhanges soll deshalb Gegenstand der vorliegenden Studie sein.

3.1.2.3 Epilepsie mit kontinuierlichen spikes and waves während des Schlafes

Dieses Syndrom, welches auch als ESES (Epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep) bezeichnet wird, ist gekennzeichnet durch einen bioelektrischen Status mit generalisierten Entladungen im Non-REM-Schlaf. Es wurde erstmals 1971 von Patry und seinen Mitarbeitern beschrieben (Patry et al., 1971). Nach Tassinari et al. darf erst von einem ESES gesprochen werden, wenn mindestens 85% des Non-REM-Schlafes betroffen sind (Tassinari et al., 1985). Diese Festlegung und die Eigenständigkeit des Syndroms wird von anderen Autoren (Gross-Selbeck, 1993) jedoch angezweifelt. Insgesamt muss betont werden, dass die Grenzen zum Landau-Kleffner-Syndrom, zum Lennox-Gastaut-Syndrom sowie zur Rolando-Epilepsie fließend sind.

Klinisch sind Kinder im Alter von 3-10 Jahren betroffen, die häufig schon vor Beginn der Erkrankung neurologisch auffällig sind. Das Leitsymptom der ESES ist eine deutliche Regression der psychomentalen Entwicklung, vor allem der sprachlichen Funktionen, bis hin zum Entwicklungsstillstand. Anfälle sind selten und nicht obligat, es handelt sich dabei meist um myoklonisch astatische Anfälle, atypische Absencen oder Grand mal. Die EEG-Veränderungen zeigen fokale oder multifokale sharp slow waves oder generalisierte spike-wave-Varianten, die sich im Non-REM-Schlaf zu einer generalisierten sharp-slow-wave-Aktivität, dem so genannten bioelektrischen Status,

ausweitet. Prognostisch ist anzumerken, dass sich die EEG-Veränderungen und Anfallssymptome bis zur Pubertät zurückbilden, die mentalen Fähigkeiten sich jedoch kaum bessern (Meusers & Albani, 2003).

3.2 Zerebrale Organisation sprachlicher Leistungen

3.2.1 Zytoarchitektonische Gliederung des Kortex

Im Jahre 1909 wurde von Korbinian Brodmann die Hirnrinde aufgrund ihrer variierenden laminären Struktur in 47 zytoarchitektonische Regionen gegliedert (Kandel et al., 2000). Dieses Konzept erlangte im Bereich der Neurowissenschaft herausragende Bedeutung und ist bis heute Grundlage der Lokalisationsangaben in der funktionellen Neuroanatomie. Es soll daher den Ausführungen über die Studienlage im Bereich der Sprachwissenschaft voran gestellt werden. In der vorliegenden Studie erfolgen die Angabe der Focuslokalisationen und die Auswertung hinsichtlich beteiligter kortikaler Sprachregionen ebenfalls auf der Ebene der so genannten Brodmann-Areale. In Abbildung 1 wird die Anordnung der Brodmann-Areale der Hirnrinde dargestellt.

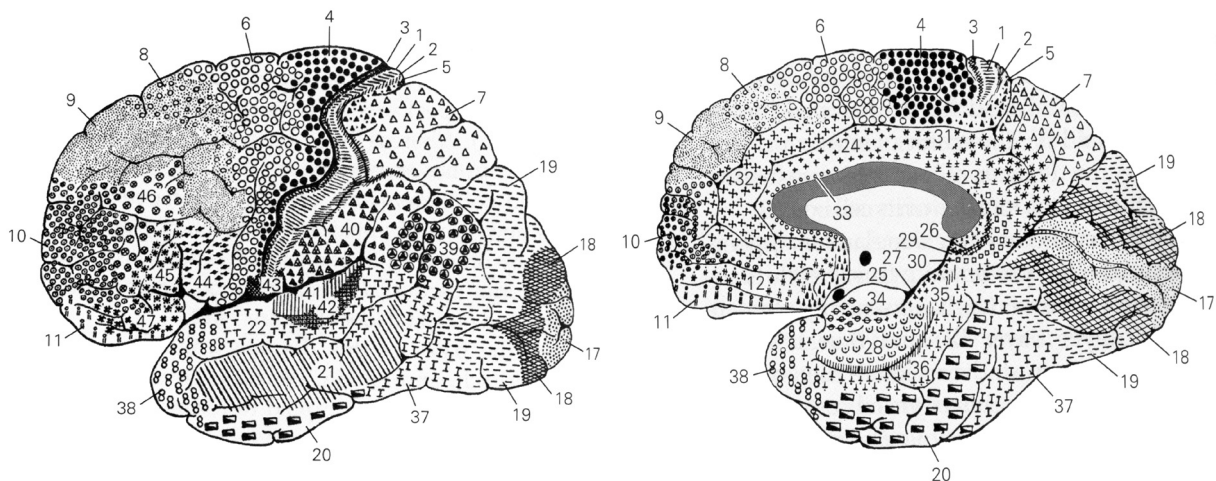


Abbildung 1: Gliederung des Kortex in Brodmann Areale, *links*: Ansicht von lateral, *rechts*: Ansicht von medial, modifiziert nach: (Kandel et al., 2000).

3.2.2 Läsionsstudien

Die ersten Untersuchungen zur kortikalen Sprachverarbeitung erfolgten vorrangig auf der Basis von Läsionsstudien. Schon im Jahre 1861 ordnete Paul Broca aufgrund autoptischer Untersuchungen das Sprachvermögen dem hinteren Drittel der dritten linken Stirnhirnwindung zu (Broca, 1861). Er begründete damit die kortikale Sprachlokalisation mit Hilfe von Vergleichen zwischen strukturellen und klinischen Ergebnissen. Einige Jahre später, 1874, postulierte Karl Wernicke die Existenz eines zweiten Sprachzentrums, dem „Zentrum für die Klangbilder“ im Bereich der ersten linksseitigen Schläfenwindung (Wernicke, 1874). Demnach führt eine Schädigung in diesem Bereich v. a. zur Beeinträchtigung des Sprachverständnisses und hätte ein „Verwechseln der Wörter“ zur Folge. Aufgrund dieser Vorstellungen versuchte Lichtheim im Jahre 1885 ein umfassendes Modell zur zerebralen Sprachverarbeitung zu erstellen. Dieses Modell wurde später als „Klassisch-Konnektionistisches Modell“ betitelt (Caplan, 1993). Es beinhaltet die Vorstellung zweier distinkter Sprachzentren, die durch Bahnsysteme untereinander, mit den entsprechenden motorischen und sensorischen Projektionsfeldern als auch mit einem „Begriffszentrum“ verbunden sind. Dieses, in Abbildung 2 dargestellte Modell, hat entscheidend zur Vorstellung der kortikalen Sprachverarbeitung beigetragen.

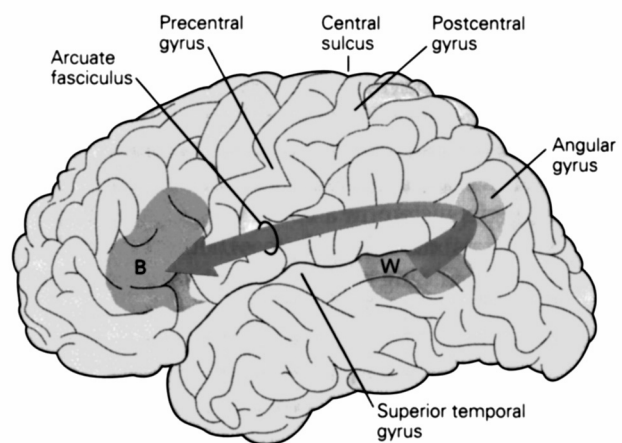


Abbildung 2: Klassisch-Konnektionistisches Modell (Dronkers et al., 2000)

Jedoch wurden immer wieder Fälle beobachtet, die sich nicht in dieses Modell einfügten. Schon 1891 wurde von Freud angenommen, dass auch die insuläre Hirnrinde, die unteren zwei Drittel des sensomotorischen Kortex und die Heschl-Zone für die Sprachbearbeitung essentiell sind (Freud, 1891).

3.2.3 Studien mittels bildgebender Verfahren

Im Jahre 1967 wurde die Computertomographie (CT) und zehn Jahre später die Kernspintomographie (Magnetic resonance imaging, MRI) eingeführt. Dadurch ergab sich die Möglichkeit, die Genese aphasischer Syndrome an größeren Patientengruppen und in zeitlicher Nähe zum Ereignis zu untersuchen. Die frühen Arbeiten scheinen dabei die Hypothese der funktionell distinkten Broca- und Wernicke-Areale zu bestätigen. Allerdings wurden schon bald abweichende Befunde aufgedeckt (Ackermann et al., 1997). Bei Basso ließen sich von über 200 untersuchten Patienten 36 nicht in das „Klassisch-Konnektionistische Modell“ einfügen (Basso et al., 1985). Auch bei der von Willmes und Poeck 1993 durchgeführten Studie wurde die klassische Hypothese nicht bestätigt (Willmes & Poeck, 1993). Das bestehende Klassische Sprachmodell wurde mit Hilfe der exakteren Untersuchungsmöglichkeiten überarbeitet und erweitert. So wurden der Wernicke-Aphasie nicht nur die obere Temporalwindung (BA 22), sondern auch parietale Regionen des Gyrus supramarginalis (BA 40) und des Gyrus angularis (BA 39), zugeordnet. Die Symptome der klassischen Broca-Aphasie (BA 44, 45) wurden auch bei Schädigung umliegender frontaler Bezirke (BA 46, 9) und der darunter liegenden Basalganglien beobachtet. Auch andere Schädigungslokalisationen wurden mit sprachlichen Defiziten in Verbindung gebracht (Huber et al., 2000). Durch neuropsychologische Studien wurde belegt, dass die so genannten Broca-Aphasiker auch Defekte im semantisch-lexikalischen Bereich aufweisen, ebenso wie die so genannten Wernicke-Aphasiker bei der syntaktischen Verarbeitung. Das weist darauf hin, dass die zugrunde liegenden psychischen Subsysteme der Sprachteilbereiche nicht nur miteinander verbunden, sondern auch domänenübergreifend sind (Cohen et al., 1998). Da die durch CT und MRT analysierbare Gefäßanatomie aber nicht notwendigerweise die funktionellen Gegebenheiten widerspiegelt (Poeck et al., 1984), sind der im Rahmen von Läsionsstudien untersuchbaren Zusammenhänge Grenzen gesetzt.

3.2.4 Neuroradiologische Aktivierungsstudien

Durch neuroradiologische Aktivierungsstudien mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und Positronenemissionstomographie (PET) eröffneten sich in jüngerer Zeit neue Möglichkeiten, kortikale Verarbeitungsprozesse genauer und an gesunden Probanden zu untersuchen. Dadurch konnte das Klassisch-Konnektionistische

Modell überarbeitet werden. Weitere Kortexareale wurden mit Sprache in Verbindung gebracht und es entstanden neue Hypothesen zum neuronalen Ablauf der zerebralen Sprachverarbeitung. Funktionell-neuropsychologische Modelle gehen beispielsweise davon aus, dass den sprachlichen Leistungen ein weit verzweigtes Netzwerk kortikaler Strukturen zugrunde liegt (Goldman-Rakic, 1988), deren Knotenpunkte elementare Funktionen, wie Repräsentationen visueller Wortformen, entsprechen (Posner et al., 1988). Für die Auswertung der vorliegenden Studie war jedoch die kortikale Verbreitung sprachgebundener Hirnareale („Wo?“) von wesentlich entscheidenderer Bedeutung als die neuronale Informationsverarbeitung („Wie?“). Zur Auswertung der Daten bezüglich der aufgestellten Arbeitshypothese erfolgte eine ausführliche Literaturrecherche („Studienlage“), deren Schwerpunkt daher auf Arbeiten mit lokalisatorischem Ansatz gelegt wurde. Vorher sollen kurz die verwendete Methodik und die untersuchten Sprachteilbereiche der aufgeführten Studien vorgestellt werden.

Methodik

Die Aktivierungsstudien beruhen hauptsächlich auf der Messung des regionalen Blutflusses (rCBF) und physiologischer Stoffwechselvorgänge. Bei der funktionellen MR-Bildgebung (fMRT) werden folgende physiologische Prozesse dargestellt. Zerebrale neuronale Aktivierung führt über vasomotorische Autoregulation zu lokal vermehrter Durchblutung. Aktivierte Hirnareale werden so mit mehr Sauerstoff versorgt. Die Zunahme erfolgt jedoch überschießend, so dass der zusätzliche Sauerstoff nicht vollständig verbraucht wird. Im Blut der drainierenden Venen nimmt der relative Anteil von Oxy-Hämoglobin zu. Durch die paramagnetischen Eigenschaften des deoxygenierten Blutes werden lokale Feldinhomogenitäten des umgebenden Magnetfeldes verursacht, die sich in der MRT-Aufnahme als Signalverluste darstellen. Mit einer dafür sensitiven Messsequenz (sog. T2-Effekt) zeichnen sich daher Areale mit einem höheren Anteil an Oxy-Hämoglobin signaldichter ab (Huber et al., 2000). Bei der Positronenemissionstomographie (PET) werden radioaktive Substanzen, so genannte Tracer eingesetzt, um bestimmte physiologische Vorgänge, wie z. B. Blutfluss oder Glucosestoffwechsel darzustellen. Zerebrale neuronale Aktivierung führt zu gesteigertem Glucosemetabolismus und zu lokal vermehrter Durchblutung. Als Tracer werden beispielsweise radioaktiv markierte Fluorodeoxyglucose (FDG) oder radioaktiver elementarer Sauerstoff (^{15}O) eingesetzt. Diese nehmen an den physiologischen Stoffwechselprozessen teil. Sie reichern sich entsprechend der

Aktivierung von Hirnarealen an und können mit der PET untersucht werden (Frostig et al., 1990; Raichle, 1990). Die meisten der nachfolgend erwähnten Aktivierungsstudien basieren auf Messungen des Blutflusses nach ^{15}O -Applikation. Durch die geringe Halbwertszeit des Tracers bietet diese Methode die Möglichkeit, in einer Sitzung mehrere Scans zu unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen durchzuführen (Petersen & Fiez, 1993).

Eine wichtige Methode zur Analyse aller bildgebenden Methoden in Aktivierungsstudien stellt die so genannte *Subtraktionsanalyse* dar. Mit ihrer Hilfe kann die Aktivierung eines bestimmten Hirnareals einer bestimmten kognitiven Funktion zugeordnet werden. Zugrunde liegendes Prinzip ist der Vergleich zweier Untersuchungsbedingungen, die sich nur durch die zu untersuchende Teilfunktion unterscheiden. Es handelt sich dabei um eine bestimmte Testbedingung als Paradigma (beispielsweise die semantische Zuordnung eines Wortes) und einer Ruhebedingung als Kontrollparadigma (beispielsweise das Lesen einer wortähnlichen Konsonantenabfolge). Der relative Signalanstieg wird durch statistische Vergleiche aller während der Testbedingung aufgenommenen Bildsequenzen und aller während der Ruhebedingung aufgenommenen Bildsequenzen ermittelt. Dabei werden z. B. beim fMRT die Aufnahmen pixelweise auf signifikante Unterschiede überprüft (Huber et al., 2000).

Sprachteilbereiche

Bei der Untersuchung der kortikalen Sprachverarbeitung geht man davon aus, dass bestimmte Hirnareale zur Bearbeitung einzelner Sprachteilbereiche aktiviert werden. Man unterscheidet dabei Phonologie, Semantik und Syntax. Die Phonologie beinhaltet dabei die Informationen, die ein Wort durch seine vokabularische Zusammensetzung enthält, z. B. Reim. Die Semantik beschreibt die inhaltliche Bedeutung von Wörtern oder Sätzen. Die Syntax beschreibt diejenigen Informationen, die daraus hervorgehen, dass Wörter durch grammatikalische Regeln in Beziehung zueinander gesetzt werden.

Studienlage

Für die Auswertung dieser Arbeit sollte ein Sprachmodell erarbeitet werden, das auch neueste Erkenntnisse von funktionell beteiligten Hirnbereichen einschließt. Aufgrund der Aktualität vieler neuerer Studien musste von einer Bedeutungsäquivalenz der einzelnen Ergebnisse ausgegangen werden. Es folgt daher eine umfassende tabellarische Literaturübersicht von relevanten Studien, aus denen dann ein Aktualisiertes Modell zur

kortikalen Sprachverarbeitung aufgestellt wurde. Für die vorliegende Studie war aufgrund der psychologischen Befundung die Gliederung der beteiligten zerebralen Verarbeitungsvorgänge in rezeptive und expressive Abläufe sinnvoll. Die sensorischen, rezeptiven Verarbeitungsvorgänge wurden bisher in folgenden Gruppen untersucht (Ackermann et al., 1997):

- Darbietung von Einzelwörtern (auditiv oder visuell),
- phonologische Verarbeitung sprachlicher Stimuli,
- semantische Verarbeitung sprachlicher Stimuli,
- Wortfindung und Bildung von Wortlisten.

Die kortikale Aktivierung bei der Darbietung von Einzelwörtern wurde in folgenden Arbeiten näher untersucht (Tabelle 2).

Tabelle 2: Studien zur Einzelwortverarbeitung

Autor/ Jahr	Meth./ Prob.	Untersuchungsgegenstand	Hirnregion
Petersen et al., 1988; 1989; 1990	PET/ 17/8	Untersuchung der kortikalen Repräsentation bestimmter Sprachteilbereiche intra vitam 1. Passiv auditive Wortdarbietung 2. Lesen visuell bzw. akustisch präsentierter Wörter, 3. Bildung eines mit dem vorgegebenen Wort semantisch verknüpften Verb	Aktivierung des primären auditiven Kortex, linkshemisphärischer temporoparietaler Übergang, vordere obere Temporalwindung, perisylvische Areale, anteriorer zingulärer Kortex. Neue Hypothese: Sprachverständnis und Produktion über mehrere neuronale Signalwege möglich, je nach Form der Präsentation, (Wernicke bei nur gesehenen Wörtern nicht aktiviert).
Zatorre et al., 1992	PET/ 10	Untersuchung der kortikalen Repräsentation bestimmter Sprachteilbereiche intra vitam, passiv auditive Wortpräsentation	Aktivierung des Gyrus temporalis superior beidseits und des linken Gyrus frontalis inferior
Fiez et al., 1996a	PET/ 21	Untersuchung zu Bedingungen mit posterior temporaler Aktivierung: 1. auditorische Wortpräsentation vs. Pseudowortpräsentation 2. Wortgenerierung bei visueller Präsentation	postuliert zwei distinkte Sprachzentren für die verschiedenen Bedingungen 1. temporoparietale Bereiche BA 22 links zu 2. posteriorer Bereich der mittleren Temporalregion
Fiez et al., 1996b	PET/ 12	Untersuchung zum 1. "verbalen Arbeitsspeicher" bei visueller Wortdarbietung und 2. stillen Zählen vs. Visueller Fixierung als Kontrollbedingung	<u>zu 1.)</u> bilateral dorsolateraler prefrontaler Kortex und Cerebellum (BA 6, 9, 46), links frontales Operculum (BA 44,45), SMA (supplementärmotorische Areale), linke Inselregion, <u>zu 2.)</u> linke Inselregion stärker aktiviert als bei 1. Testaufgabe, Vermutung: eher auf "automatisierte Sprachprozesse" spezialisiert.

BA= Brodmann Areal, Meth.= verwendete Methode, Prob.= Probandenzahl, LS= Läsionsstudie

Die phonologische Verarbeitung von verbalen Stimuli ist Gegenstand der in Tabelle 3 aufgeführten Publikationen. Die semantische Verarbeitung von Sprache wurde von

nachstehenden Studien in Tabelle 4 thematisiert.

Tabelle 3: Studien zur phonologischen Sprachverarbeitung

Autor/ Jahr	Meth./ Prob.	Untersuchungsgegenstand	Hirnregion
Benson et al., 1973	LS/3	Untersuchung der Verarbeitung der Lautstruktur	dem linken Sulcus lateralis unmittelbar benachbarte Areale: Wernicke-Region, insulärer Kortex, Gyrus supramarginalis
Cappa et al., 1981	CT/116	Untersuchung der Verarbeitung der Lautstruktur	phonemische Analyse eher perisylvisch; semantische Wortanalyse beziehen auch weiter entfernt liegende Areale mit ein: Gyrus angularis, inferiore Temporallappenanteile, dorsolateraler präfrontaler Kortex, einschließlich homologer rechtshemisphärischer Strukturen,
Knopman et al., 1980	PET/14	Untersuchung der Verarbeitung der Lautstruktur, Diskrimination von Substantiven bezüglich Sinn, Geräuschkategorien	linkshemisphärische posteriore Sylvische Region
Knopman et al., 1982	PET/20	Untersuchung der Verarbeitung der Lautstruktur, Diskrimination von Substantiven bezüglich Sinn und Lautstruktur (Reim), Geräuschkategorien	Lateralitätseffekte zugunsten links nur bei Reimen: posteriore Sylvische Region, präzentral, temporoparietaler Übergang, sonst beide Hemisphären
Maximilian, 1982	PET/9	Untersuchung der Verarbeitung der Lautstruktur, Diskrimination von Substantiven Lautstruktur (Reim),	Asymmetrie zugunsten dominanter Hemisphäre im temporoparietalen Übergang, aber: Aktivierung des rechten Broca-Analogons bei kontralateraler Präsentation
Demonet et al., 1992	PET/9	Untersuchung der Verarbeitung der Lautstruktur (phonologische Aufgabenstellung)	Zunahme des regionalen Blutflusses beider Temporallappen, <u>rechts</u> : Gyrus temporalis medius, <u>links</u> : alle drei temporalen Gyri, und Broca Areal.

BA= Brodmann Areal, LS= Läsionsstudie, Meth.= verwendete Methode, Prob.= Probandenzahl

Tabelle 4: Studien zur semantischen Sprachverarbeitung

Autor/ Jahr	Meth./ Prob.	Untersuchungsgegenstand	Hirnregion
Cappa et al., 1981	CT/116	Untersuchung der Verarbeitung der Lautstruktur	Gyrus angularis, inferiore Temporallappenanteile, dorsolateraler präfrontaler Kortex, einschließlich homologer rechtshemisphärischer Strukturen
Demonet et al., 1992	PET/9	phonematische (s. o.) und semantische Testaufgaben	extensive Aktivierung der beidseitigen Temporallappen + linker Gyrus supramarginalis + linker Gyrus angularis + linker präfrontaler Kortex
Mazoyer et al., 1993	PET, MRT/16	Satzverständnis im Vergleich zu strukturell und semantisch anomalen Sätzen, Wortlistendarbietung und Ruhebedingungen bei auditiver Präsentation	<u>Wortlisten und schlüssige Sätze</u> : linker mittlerer Gyrus temporalis (semantische Prozesse s. o.); alle getesteten Bedingungen: superiorer Gyrus temporalis <u>Muttersprachen-Sätze</u> : Aktivierung beidseitiger anteriorer Temporalpol, nicht bei Wortlisten;

BA= Brodmann Areal, LS= Läsionsstudie, Meth.= verwendete Methode, Prob.= Probandenzahl

Fortsetzung Tabelle 4

Autor/ Jahr	Meth./ Prob.	Untersuchungsgegenstand	Hirnregion
Bottini et al., 1994	PET/ 6	Satzverständnis im Vergleich zu Wortlistendarbietung und Ruhebedingungen bei visueller Präsentation	<u>links</u> : nichtsignifikantes, aber ggü. Kontrollbedingungen erhöhtes Signal vom linken anterioren Temporalpol, ausgedehntes Signal von frontal (inferioren frontaler Gyrus und dorsolateraler präfrontaler Kortex und superiorer frontaler Gyrus)
Binder et al., 1995	fMRT/ 5	Semantische Sprachverarbeitung bei auditiver Präsentation im Vergleich zur Kontrollbedingung	bestätigt Aktivierung präfrontaler Kortex, linker temporooccipitaler Übergang, Studie bestätigt erhebliche interindividuelle Variabilität der hämodynamischen Reaktion
Just et al., 1996 Stowe et al., 1996 Stromswold et al., 1996	fMRT/ 8-15	Satzverständnis im Vergleich komplexe und weniger komplexe Sätze	<u>links</u> : inferior frontal Gyrus (Broca) und posteriorer mittlerer temporaler Gyrus, rechts homologe Areale mit geringerer Aktivierung (Just)
Bavelier et al., 1997	fMRT/ 8	Satzverständnis im Vergleich zu Konsonantenabfolgen bei visueller Präsentation	<u>links</u> : Broca Areal, Wernicke Areal, anteriorer Temporalpol und anteriorer superiorer temporaler Gyrus, posteriorer Temporallappen, inferior Frontallappen, dorsolateraler präfrontaler Kortex
Binder, 1997	fMRT/ 30	Untersuchung rezeptiver Sprachfunktionen, phonologische und semantische Testaufgaben im Vergleich zu Kontrollbedingung (Tonsequenzen)	semantische TA: ausschließlich <u>links</u> : 1. <u>Temporal</u> : superiorer und mittlerer temporaler Gyrus, anteriorer Teil des inferioren temporalen Gyrus, ventraler fusiformer und ventraler parahippocampaler Gyrus; 2. <u>Frontal</u> : inferiorer frontaler Gyrus (pars opercularis, pars triangularis, pars orbitalis), Teile des mittleren frontalen Gyrus (außer BA 9), superiore frontale Areale (prä-SMA und mediale BA 8, 9, 10), anteriorer cinguläre Areale, 3. angularer Gyrus; 4. posteriorer cingulärer Gyrus, Teil des Präcuneus, und cingulate Isthmus; Kleinhirnteile und Teile der Basalganglien
Jennings et al., 1998	PET/ 12	Netzwerkanalyse der neuronalen Interaktionen bei semantischen Testaufgaben im Vergleich zu Kontrollaufgabe in verschiedenen Testmodalitäten	je nach Testmodalität unterschiedlich starke Signale aus folgenden Brodmann Arealen: <u>links</u> : BA 45, BA10, BA 22; <u>rechts</u> : BA 9, BA 10, BA 22, BA 32, Cerebellum, <i>Diskussion zur Bedeutung der einzelnen Areale</i>
Knosche et al., 1998	fMRT+ MEG, 20	semantische Satzverarbeitung im Vergleich schlüssige und unschlüssige Sätze	beidseitig, z. T. sogar stärkeres Signal von rechts. temporaler, frontaler Kortex und anteriore Insel, temporoparietale Regionen (evtl. SMA) rechts
Carpenter et al., 1999	fMRT/ 8	semantische Testaufgaben	größere Komplexität der dargebotenen Sätze führt zu stärkerer Aktivierung von Broca und Wernicke Zentren links und rechts, als auch zu zusätzlicher Aktivierung von parietalen Bereichen links
Stowe et al., 1999	PET/ 12	1. Satzverständnis im Vergleich zu Wortlistendarbietung und Ruhebedingung bei visueller Präsentation	<u>links temporal</u> : bei Satzdarbietung: signifikant und statistisch einwandfrei nachgewiesene erhöhte Aktivität ggü. Kontrollbedingung: laterale anteriore Bereiche des mittleren und superioren temporalen Gyrus, incl. Brodmann Areale 38 und 21, <u>linkes Broca-Areal</u> : sowohl bei Sätzen als auch bei Wortlistendarbietung; frontale Aktivierung bez. Satzverarbeitung nicht bestätigt, <u>Hypothese</u> : linker Temporalpol für gedankliche Verschlüsselung des Gelesenen um den Kontext zu verstehen

BA= Brodmann Areal, LS= Läsionsstudie, Meth.= verwendete Methode, Prob.= Probandenzahl

Fortsetzung Tabelle 4

Autor/ Jahr	Meth./ Prob.	Untersuchungsgegenstand	Hirnregion
Fortsetzung: Stowe et al., 1999		2. Versuche zu wiederholter Wortdarbietungen und Wiederholungseffekten	1. Verminderte Aktivität ("erleichterte Primärprozesse oder residual activation"): linker Temporallappen, insbes. inferior temporaler und fusiformer Gyrus (visuelle Worterkennung), mittlerer temporaler Gyrus (Prozesse, die Worte semantisch oder syntaktisch kombinieren), superior temporaler Gyrus (phonologische Entschlüsselung visueller Inf.) 2. <u>Erhöhte Aktivität</u> : ("Gedächtnisleistung"): Basalganglien
Chee et al., 1999	fMRT/ 8	semantische und nichtsemantische Testaufgaben im Vergleich (je auditorische und visuelle Präsentation), bewährtes Testschema (Desmond 96, Domb 95)	<u>bilateral</u> : anteriore präfrontale Areale (BA 10, 46) <u>links</u> : inferiore frontale Areale (BA 45), prämotorische Areale (BA 6), anteriore supplementärmotorische Areale (BA 6, 8) bei auditorischer Präsentation: auch posteriorer mittlerer Temporalgyrus und fusiformer Gyrus, Kleinhirnregionen
Papathanassiou et al., 2000	PET/ 8	semantische Testaufgaben und Wortgenerierung. Suche nach den "basal language Areas": welche Areale bei beiden Aufgaben aktiviert?	<u>links</u> : gesamter superiorer temporaler Gyrus, Temporalpol, posteriore Hälfte des mittleren temporalen Gyrus bis inferiorer frontaler Gyrus, anteriore Hälfte des inferioren temporalen Gyrus anteriorer fusiformer Gyrus <u>rechts</u> : superior temporal Gyrus mit Maximum an der Grenze zum Occipitalkortex und nach vorn bis zum rechten superioren Temporalpol; <u>beide Aufgaben</u> : Wernicke, Broca und inferiorer Temporalgyrus
Kuperberg et al., 2000	fMRT/ 9	semantische Satzverarbeitung im Vergleich schlüssige und ungeschlüssige Sätze	<u>links</u> : anteriorer Temporallappen, Insel, posteriorer Temporallappen, <u>rechts</u> : posteriorer Temporallappen
Ni et al., 2000	fMRT/ 14	semantische Satzverarbeitung im Vergleich zu Tönen	<u>bilateral</u> : inferiorer frontaler Gyrus, posteriorer superiorer temporaler Gyrus, medialer frontaler Gyrus
Friederici et al., 2000	fMRT/ 18	auditorische Präsentation, 4 Konditionen im Vergleich: 1. normale Sätze 2. syntaktische Sätze 3. Wortlisten, 4. Pseudowortlisten	<u>alle Bedingungen</u> : bds. temporale Regionen, superiorer und mittlerer temporaler Gyrus, <u>außer 1. Bedingung</u> : links frontales Operculum. <u>Hypothese</u> : bei "automatisierter Sprache" keine Broca-Aktivierung, nur bei "außergewöhnlichen" Anforderungen
Schlaggar et al., 2002	fMRT/ 40	Vergleich der semantischen Wortverarbeitung zwischen Kindern und Erwachsenen	deklariert 1.) altersunabhängige beteiligte Kortexareale: links BA 9 und BA 44, 2.) methodenabhängige Areale: li BA 45/47 und BA 18, und 3. altersabhängige Sprachareale: li BA 18 (bei Kindern verstärkt) und BA44/6 (bei Kindern kaum)
Kiehl et al., 2002	fMRT/ 28	Satzverständnis im Vergleich schlüssige und ungeschlüssige Sätze	Unschlüssigkeit der dargebotenen Sätze führt zu stärkerer Aktivierung. <u>links</u> : inferiorer frontaler Gyrus, anteriorer Temporallappen, posteriorer fusiformer Gyrus; <u>rechts</u> : anteriorer Temporallappen.

BA= Brodmann Areal, LS=Läsionsstudie, Meth.=verwendete Methode, Prob.=Probandenzahl

Arbeiten zur Wortfindung und Wortlistenbildung sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Studien zur Wortfindung

Autor/ Jahr	Meth./ Prob.	Untersuchungsgegenstand	Hirnregion
Petersen et al., 1988; 1989; 1990	PET/ 8-17	Bildung von Wörtern im Vergleich zum Nachsprechen	signifikante Aktivierungszunahme: Broca links, anteriorer cingulärer Kortex= Brodmann Area 24 links und rechts, und zerebellärer Strukturen
Frith et al., 1991	PET/ 4	Generierung von Wortlisten, Wortflüssigkeit untersucht, möglichst viele Worte in bestimmten Zeitraum	dorsolateraler präfrontaler Kortex links (Broca) und beidseitiger superiorer Temporallappen, Hypothese: superiorer Temporallappen Speicherung lexikalischer Repräsentationen, d. h. Wortbedeutungen vom linken Broca moduliert.
Wise et al., 1991	PET/ 6	Einzelwortpräsentation und Wortgenerierung im Vergleich zur Ruhebedingung	Aktivierungszunahme: Wortgenerierung: links Wernicke Areal (Hypothese: mehr als nur akustische Wortanalyse!), prämotorischer und präfrontaler Kortex (incl. SMA), semantische Analyse und WG sehr verschiedene Aktivierungsmuster, Wernicke Areal wird bei beiden Bedingungen aktiviert.
Hinke et al., 1993	fMRT/ 9	Generierung von Wortlisten, Wortflüssigkeit untersucht, anhand "innerer Sprache"	linke Broca-Region und rechtes Broca Analogon bei einigen Probanden sogar ausgeprägter!
McCarthy et al., 1993	fMRT/ 9	Bildung von Wörtern im Vergleich zum Nachsprechen	signifikante Aktivierungszunahme: anteriorer Insel und Brodmann Area 47 links bis zur Area 10
Rueckert et al., 1994	fMRT/ 6	Generierung von Wortlisten, Wortflüssigkeit untersucht,	Aktivierung des Broca-Areals und benachbarter Strukturen der dominanten Hemisphäre, sensomotorischen Kortex, supplementärmotorische Areale und individuell verschiedener temporoparietaler Strukturen
Raichle et al., 1994	PET/ 16	Bildung von Wörtern im Vergleich zum Nachsprechen	anteriores Cingulum, links präfrontaler und links posterior temporaler Kortex, Kleinhirn rechts
Yetkin et al., 1995	fMRT/ 9	Generierung von Wortlisten, Wortflüssigkeit untersucht, möglichst viele Worte in bestimmten Zeitraum. Vergleich zwischen ausgesprochenen und gedachten Wortlisten	Aktivierung des Broca-Areals und benachbarter Strukturen der dominanten Hemisphäre, des sensomotorischen Kortex, supplementärmotorischer Areale und anteriorer cingulärer Strukturen
Fiez et al., 1996a	PET/ 21	Untersuchung (siehe auch Tabelle 2) 2. Wortgenerierung bei visueller Präsentation (s.o.)	postuliert zwei distinkte Sprachzentren für die verschiedenen Bedingungen 1. Temporoparietale Bereiche BA 22 links zu 2. posteriorer Bereich der mittleren Temporalregion
Muller et al., 1997	PET/ 9	Vierstufenschema: 1. Ruhe, 2. Sätze anhören, 3. Nachsprechen, 4. Satzbildung	<u>Hören/Verstehen</u> : superiore und mittlere temporale Regionen bds., <u>Satzbildung</u> : Inferior temporale und präfrontale Bereiche links
Schrecker et al., 1998	PET/ 8	Bildung von Wörtern im Vergleich zum Nachsprechen	signifikante Aktivierungszunahme: Broca links, und links präfrontaler Kortex, und linke Inselrinde
Papathanassiou et al., 2000	PET/ 8	Wortgenerierung, Bildung von Wortlisten (semantische Testaufgaben s.o.)	<u>links: um Broca Areal</u> (BA 44, BA 45, BA 47), posteriore Region des mittleren frontalen Gyrus, precentraler Gyrus, anteriore Insel, <u>temporal</u> : posteriore Region des superioren temporalen und medialen temporalen Gyrus, posteriorer fusiformer Gyrus, anteriorer Cingulate Gyrus; <u>rechts</u> : Broca und Cerebellum

BA= Brodmann Areal, LS= Läsionsstudie, Meth.= verwendete Methode, Prob.= Probandenzahl

Die expressiven Komponenten der Sprachbildung wurden nach folgenden Schemata analysiert:

- Reihensprechen oder automatisierte Sprache,
- Nachsprechen auditiv oder visuell dargebotener Einzelwörter,
- Konversation.

Mit dem Nachweis der an der automatisierten Sprache beteiligten Hirnstrukturen beschäftigten sich die folgenden, in Tabelle 6 aufgeführten Studien. Das Nachsprechen von Einzelwörtern wurde von den in Tabelle 7 erwähnten Arbeiten untersucht.

Tabelle 6: Studien zur kortikalen Verarbeitung der automatisierten Sprache

Autor/ Jahr	Meth./ Prob.	Untersuchungsgegenstand	Hirnregion
Ingvar & Schwartz, 1974; Ingvar, 1977	PET/ 10	Reihensprechen, so genannte automatisierte Sprache	sensomotorische Region und perisylvisch links, rechts nicht untersucht
Lassen & Larsen, 1980	PET/ 50	Reihensprechen, so genannte automatisierte Sprache	posteriore Anteile linker Frontallappen + Gesichtsareal der Zentralregion + Wernicke Zentrum links und rechts alle, aber prämotorische Aktivierung geringer
Ryding et al., 1987	PET/ 15	Aktivierung der rechten HP bei aut. Sprache im sensorischen Bereich, links eher im motorischen Bereich	posteriorer Temporallappen, sensomotorischer Kortex

BA= Brodmann Areal, LS= Läsionsstudie, Meth.= verwendete Methode, Prob.= Probandenzahl

Tabelle 7: Studien zum Nachsprechen von Einzelwörtern

Autor/ Jahr	Meth./ Prob.	Untersuchungsgegenstand	Hirnregion
Ingvar & Schwartz, 1974	PET/ 10	visuelle Darbietung	sensomotorische Mundareale, sylvische und insuläre Strukturen, links prämotorische Areale incl. Broca
Petersen et al., 1988; 1989	PET/ 17	visuelle Darbietung, Extinktion unwesentlicher Verarbeitungskomponente durch Versuchsbedingungen, Kontrollbedingung: buchstabenähnlicher Muster	sensomotorische Mundareale, sylvische und insuläre Strukturen, links prämotorische Areale incl. Broca; keine Anreicherung im Gyrus angularis
Howard et al., 1992	PET/ 12	auditive Darbietung, Extinktion der akustischen Verarbeitungskomponente durch Versuchsbedingungen, Beschränkung weiterer semantischer Verarbeitung	Extraktion der Repräsentation der auditiven Wortformen, hochsignifikante Signalzunahme der linken oberen und mittleren Temporalwindung (eher zu semantischer Verarbeitung)

BA= Brodmann Areal, LS= Läsionsstudie, Meth.= verwendete Methode, Prob.= Probandenzahl

Fortsetzung Tabelle 7

Autor/ Jahr	Meth./ Prob.	Untersuchungsgegenstand	Hirnregion
Rosen et al., 2000	fMRT/ 5	visuelle Darbietung, Vergleich stilles ("inner speech") und lautes Nachsprechen	<u>lautes Sprechen</u> : Primärmotorischer Kortex und superiore temporale Gyri (Hören) bds.; <u>beide</u> <u>Konditionen</u> : bilateral: frontales Operculum, dorsolateral präfrontaler Kortex, Basalganglien.

BA= Brodmann Areal, LS= Läsionsstudie, Meth.= verwendete Methode, Prob.= Probandenzahl

Den Nachweis der während stattfindender Konversation aktivierter Hirnareale analysierten die in Tabelle 8 aufgeführten Studien.

Tabelle 8: Studien zur Konversation

Autor/ Jahr	Meth./ Prob.	Untersuchungsgegenstand	Hirnregion
Kohl- meyer, 1975	PET/ 15	Messung in Ruhe und in Unterhaltung	frontal und temporoparietal links, keine vergleichbaren Veränderungen rechts
Heiss et al., 1991	PET/ 8	Messung in Ruhe und in Unterhaltung	Links-lateralisierung bei Broca, auditorischen und primärmotorischen Kortex, sonst beidseitige Aktivierung mit Betonung der linken HP
Acker- mann et al., 1993	Meta- analyse /LS	bei komplexeren Stimuli (beinhalten paralinguistische Leistungen, Affekt) eher Aktivierung der nichtdominanten HP	affektive Tönung eher rechts, paralinguistische Leistungen auch außerhalb des linken perisylvischen Kortex

BA= Brodmann Areal, HP= Hemisphäre, LS= Läsionsstudie, Meth.= verwendete Methode, Prob.= Probandenzahl

Zusammenfassung

Auf dem Gebiet der rezeptiven Sprachverarbeitung führten diffizilere Studienparadigmen und die kontinuierliche Verbesserung der Untersuchungsmethoden zur permanenten Expansion dieses Forschungsbereiches. Insgesamt zeigte sich eine stetige Zunahme der mit rezeptiven Sprachfunktionen in Verbindung gebrachten Hirnareale. Dabei beschäftigen sich die meisten der gegenwärtigen Studien mit kortikalen Prozessen während der semantischen Sprachverarbeitung. Neben den klassischen Sprachzentren nach Broca und Wernicke, deren Funktion weiter analysiert und teilweise neu definiert wurde, werden nun auch weite Bereiche im frontalen Kortex, in inferioren temporalen Bereichen und im limbischen System als sprachrelevant betrachtet. Letztlich musste festgestellt werden, dass kaum ein Hirnareal von einer Sprachbeteiligung im rezeptiven Bereich ausgeschlossen werden kann.

Demgegenüber zeigte sich im expressiven Bereich im Vergleich zu den klassischen Vorstellungen kaum eine Änderung der beteiligten Hirnareale. So werden weiterhin v. a.

die supplementärmotorischen Areale (BA 6) und das Broca Areal (BA 44, 45) dem expressiven Sprachvermögen zugeordnet (Kandel et al., 2000). Aus den aufgeführten Studien wurde ein Aktualisiertes Sprachmodell entwickelt, dass eine zeitgemäße Auswertung der Messdaten ermöglichen sollte (Abschnitt 4.3).

3.2.5 EEG- und MEG-Studien

In den letzten Jahren entwickelten sich die elektrophysiologische Messtechnik und das MEG zu präzisen Messverfahren, die unter Einbeziehung anatomischer Daten der Patienten zur Signallokalisation verwendet werden können. Der Hauptanteil der Forschung mithilfe dieser Verfahren beschäftigte sich mit der Lokalisation von evozierten Potentialen (MEG), epileptischen Potentialen (EEG) oder prächirurgischem Mapping (EEG und MEG) in der Tumor- und Epilepsiechirurgie.

Zur Lokalisation von Sprachfunktionen sind nur einige Studien bekannt. Papanicolaou et al. verglichen die Lokalisation der durch MEG ermittelten Signale bezüglich Hemisphärendominanz mit dem invasiven Wada-Verfahren, und bezüglich der Lokalisation von Spracharealen mit der invasiven Methode des intraoperativen kortikalen Stimulation. Dabei wurden vorrangig die klassischen Sprachareale nach Broca und Wernicke untersucht. Die Autoren stellten fest, dass das MEG als präzises und noninvasives Verfahren in der prächirurgischen Sprachlokalisation zukünftig an Bedeutung gewinnen wird (Papanicolaou et al., 1999). Knösche et al. hingegen beschäftigten sich direkt mit der Darstellung funktioneller Sprachareale durch MEG und fMRT. Die Ergebnisse wurden schon in Tabelle 4 aufgeführt und gingen in die Erstellung des Aktualisierten Sprachmodelles mit ein (Knösche et al., 1998).

Insgesamt muss man feststellen, dass sich die Anwendung des MEG im Bereich der Sprachforschung im Moment hauptsächlich auf die Evaluierung gegenüber anderen Verfahren konzentriert, bzw. die Signale bekannter sprachrelevanter Hirnareale analysiert werden.

3.3 Funktionelle Untersuchung von Hirnaktivität

3.3.1 Überblick über die Verfahren

Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten, anatomische Areale des Zentralen Nervensystems mit deren Funktion in Verbindung zu bringen: anatomisch strukturelle und funktionelle Techniken. Die strukturelle Darstellung mit CT oder MRT ermöglicht, durch Läsionsstudien aus bestehenden Defiziten einen Rückschluss auf die ursprüngliche Funktion des betroffenen Hirnareals zu treffen. Bei der funktionellen Darstellung der Hirnaktivität stehen invasive (PET, SPECT) und nicht invasive Techniken (MEG, EEG, fMRT) zur Verfügung. Invasive Darstellungsarten und die Technik des fMRT basieren auf der Messung metabolischer Veränderungen oder Veränderungen im Blutfluss. Damit lassen sich bestimmte kognitive Verarbeitungsprozesse, v. a. die Beteiligung subkortikaler Strukturen, mit diesen Methoden ausgezeichnet untersuchen. Sie haben daher maßgeblich zur Aufklärung der funktionellen Anatomie des menschlichen Gehirns geführt (Petersen et al., 1992).

Auch die für die vorliegende Studie relevante sprachliche Informationsverarbeitung wurde in verschiedenen Arbeiten mit den genannten Methoden analysiert (Demonet et al., 1996; Fiez et al., 1996a; Ackermann et al., 1997; Binder, 1997; Fiez & Raichle, 1997; FitzGerald et al., 1997; Fiez & Petersen, 1998; Chee et al., 1999). Da diese Techniken sekundäre physiologische Reaktionen auf die Aktivierung eines Hirnareals widerspiegeln, bleibt die zeitliche Auflösung jedoch begrenzt. Schnelle zeitliche Veränderungen der Hirnaktivität, wie einzelne evozierte oder epileptische Potentiale, sind mit diesen Methoden nicht darstellbar. Zudem sind die Patienten in PET- oder fMRT-Studien radioaktiven Substanzen bzw. starken magnetischen Feldern ausgesetzt.

Die Magnetencephalographie und das Elektroencephalogramm sind noninvasive Methoden. Ein Vorteil gegenüber allen anderen Methoden besteht darin, dass sich auch schnelle Änderungen der Hirnaktivität im Millisekundenbereich aufzeichnen lassen. Dabei ist die Einbeziehung des MRT-Bildes des Patienten in die Rechnung möglich, die eine exakte Zuordnung des Signalursprungs zur individuellen anatomischen Struktur erlaubt. Weitere Vorteile der Messung des magnetischen Feldes sind:

- Die Messung erfolgt ohne Hautkontakt, es entfallen daher Probleme wie Elektrodenübergangswiderstände und Elektrodrift durch Transpiration.
- Die Messung erfolgt referenzlos. Dadurch werden Messfehler, die beim EEG durch Referenzpotentiale in der unipolaren Ableitung oder durch gleichsinnige Potentialschwankungen in der bipolaren Ableitung entstehen, umgangen (Rose & Ducla-Soares, 1990).
- Die Magnetfeldsensoren befinden sich im Gegensatz zum EEG in einer exakt definierten Anordnung zueinander.
- Die Vorbereitungszeit ist kürzer, da kein Kleben von Elektroden notwendig ist.
- Geschlossene Strompfade, so genannte elektrisch stumme Quellen, sind nur mit Magnetfeldmessung darstellbar (Haueisen, 2002).

Der Hauptnachteil der Magnetfeldmessung sind die hohen Kosten und die aufwendigen Abschirmmaßnahmen, die eine flexible Messung nicht ermöglichen. Bezüglich der Lokalisation von Hirnfunktionen stellt das MEG eine gleichwertige Methode gegenüber dem EEG dar. Jede Technik für sich oder in Kombination hat wichtige Erkenntnisse über die funktionelle Anatomie des Gehirns hervorgebracht. Im Bereich der Epilepsiediagnostik wird das MEG von vielen Autoren sogar als bedeutender angesehen (Stefan et al., 1994; Kamada et al., 1998).

3.3.2 Magnetencephalographie

In der vorliegenden Studie wurde die Magnetencephalographie als hauptsächliche Untersuchungsmethode ausgewählt. Sie soll daher in den folgenden Abschnitten näher erläutert werden.

Biomagnetismus

Biomagnetismus beschäftigt sich mit der Messung, Analyse und der Interpretation der magnetischen Felder, die durch elektrisch aktive Organe oder Gewebe produziert werden. Hauptgebiete des Biomagnetismus sind der Neuromagnetismus (Magnetencephalogramm, MEG) und der Kardiomagnetismus (Magnetokardiogramm, MKG). Während EKG und EEG bereits seit langem bekannt sind und in die tägliche klinische Routine Eingang gefunden haben, wurde das MKG erstmals 1962 (Baule, 1963) und das MEG erstmals 1968 (Cohen, 1968) beschrieben. Anwendungen liegen heute in der Grundlagenforschung, der klinischen Forschung und der klinischen

Routinediagnose. Bei der Routinediagnose stehen die Epilepsiediagnostik und das prächirurgische Mapping, z. B. zur topografischen Diagnostik bei Tumorpatienten, im Vordergrund (Haeuelsen, 2002). Weitere potentielle klinische Anwendungen sind das MEG und MKG in der Perinataldiagnostik. Die Hauptanwendung von MEG und MKG liegt derzeit jedoch in der Forschung. Einer der Schwerpunkte ist dabei die Analyse kortikaler Funktionen. Hier hat das MEG in den letzten 10 Jahren entscheidende Beiträge zum neurophysiologischen Verständnis geleistet (Haeuelsen, 2002).

Magnetfeldentstehung im Gehirn

Die Neuronen des menschlichen Gehirns sind in der Lage, über elektrische Signale untereinander und mit den Erfolgsorganen zu kommunizieren. Die Nervenzelle empfängt Reize über die Dendriten und leitet sie über einen bis zu 1m langen Neuriten oder Axonen weiter (Schittenhelm & Oppelt, 1990). Neuronen sind durch ihre Zellmembran vom Extrazellulärraum abgegrenzt. Die Flüssigkeiten zu beiden Seiten der Membran enthalten unterschiedliche Konzentrationen an Ladungsträgern, v. a. Na^+ , K^+ , Cl^- und Ca^{2+} Ionen, so dass an der Membran eine Spannung anliegt. Ladungsausgleich wird durch einen energieverbrauchenden Ionentransport verhindert. Das dynamische Gleichgewicht aus diesem aktiven Ionentransport und dem passiven Ladungsrückstrom wird Ruhemembranpotential genannt und beträgt ca. 60-80 mV. Bei der Erregungsübertragung auf eine Nervenzelle ändert sich die Permeabilität der Membran für Na^+ -Ionen und das anliegende Potential wird umgekehrt (+20 mV). Dieser Vorgang wird als Depolarisation bezeichnet. Die plötzliche Zunahme der Na^+ -Durchlässigkeit greift auf die Nachbarbereiche der Zellwand über, die Erregung wird fortgeleitet. Durch einen verstärkten K^+ -Ionenausstrom, die Repolarisation, wird das Ruhepotential an den betreffenden Stellen wiederhergestellt. Ein vollständiger Zyklus von Depolarisation und Repolarisation wird Aktionspotential genannt. Die Zahl von Aktionspotentialen pro Zeiteinheit bestimmt die Stärke eines Reizes. Die entlang des Axon eines Neuronen entstehenden Depolarisations- und Repolarisationsfronten sind von den intrazellulären Primär- und extrazellulären Rückströmen begleitet.

Das außerhalb des menschlichen Kopfes messbare Magnetfeld reflektiert hauptsächlich die Summe der intrazellulären Ströme der apikalen Dendriten von Pyramidenzellen, die parallel zu Kopfoberfläche orientiert sind (Kandel et al., 2000). Die Stärke der betreffenden Ströme ist sehr niedrig und der Erregungsablauf nicht synchron. Bestimmte

funktionelle und pathologische Prozesse, wie z. B. eine Epilepsie, führen jedoch zu einer Synchronisation der neuronalen Aktivität. Diese Gleichrichtung des Erregungsablaufs erzeugt an der Kopfoberfläche ein spezifisches elektromagnetisches Feld. Aus der Verteilung des gemessenen magnetischen Feldes kann mit Hilfe der Quellenrekonstruktion auf die Lokalisation der feldgenerierenden Quelle geschlossen werden. Im Falle einer Fokalepilepsie geht man von einer begrenzten Quelle aus und wählt zur Rekonstruktion ein single-Dipole-Verfahren. Die Lage des errechneten Stromdipols repräsentiert dabei den epileptischen Focus.

Eigenschaften des Magnetfeldes

Ein Stromdipol im Inneren eines leitfähigen Körpers erzeugt Volumenströme. Diese werden von einem elektrischen und einem magnetischen Feld umgeben, deren Feldlinien zueinander um 90° versetzt sind. Das Magnetfeld kann mit einer Induktionsspule gemessen werden. In Anlehnung an das Elektroencephalogramm (EEG) wird die Registrierung der magnetischen Spontanaktivität als Magnetencehalogramm bezeichnet. Es wird die magnetische Induktion B in Tesla bzw. die magnetische Feldstärke H in Ampere pro Meter angegeben (Nowak & Huonker, 1997).

Anhand des idealen Magnetfeldes sollen die Charakteristika der Feldverteilung kurz erläutert werden. Innerhalb eines homogenen leitfähigen Mediums gilt: Die von einem Stromdipol erzeugte räumliche Verteilung des Magnetfeldes lässt sich mit dem Biot-Savartschen Gesetz berechnen. Sie besteht aus zwei Anteilen, dem Feld des Dipols und dem Feld der im Objekt fließenden Rückströme. Die magnetischen Feldlinien des erzeugten Magnetfeldes verlaufen konzentrisch, die Feldstärke nimmt mit dem Abstand vom Dipol ab. Die Feldverteilung außerhalb eines Objektes zeigt den typischen Dipolcharakter mit einem positiven Maximum, einem negativen Minimum und einer feldfreien Zone dazwischen. Der verursachende Dipol liegt bei einem gemessenen und veranschaulichten Feld unterhalb des Schnittpunktes der Nullfeldlinie mit der Verbindungslinie der Extrema, die Tiefe ergibt sich dabei aus dem Abstand der beiden Extrema. Die Auswertung des zeitlichen Ablaufs der Feldverteilung verdeutlicht die Propagation des verursachenden Dipols (siehe Abbildung 3, a). Durch die Einbeziehung anatomischer Daten, z. B. das MRT des Patienten kann der verursachende Dipol räumlich exakt der Hirnstruktur zugeordnet werden, aus welcher der elektrophysiologische Prozess hervorgeht.

MEG und EEG

Prinzipiell beruhen die durch MEG und EEG gemessenen Signale auf ein und demselben physikalischen Vorgang, der Änderung eines Stromes, der eine Änderung des ihn umgebenden elektromagnetischen Feldes nach sich zieht. Dieser Strom wird vereinfacht als Dipol mit einer definierten Größe, räumlichen Orientierung und zeitlicher und örtlicher Veränderung im Messintervall dargestellt. Abbildung 3 veranschaulicht Gemeinsamkeiten in der Entstehung und Messung elektrischer und magnetischer Signale. Durch das EEG werden die auf der Kopfoberfläche resultierenden Potentialunterschiede (V) registriert, durch das MEG berührungslos die magnetische Induktion (B). Elektrisches und magnetisches Feld stehen orthogonal (rechtwinklig) zueinander.

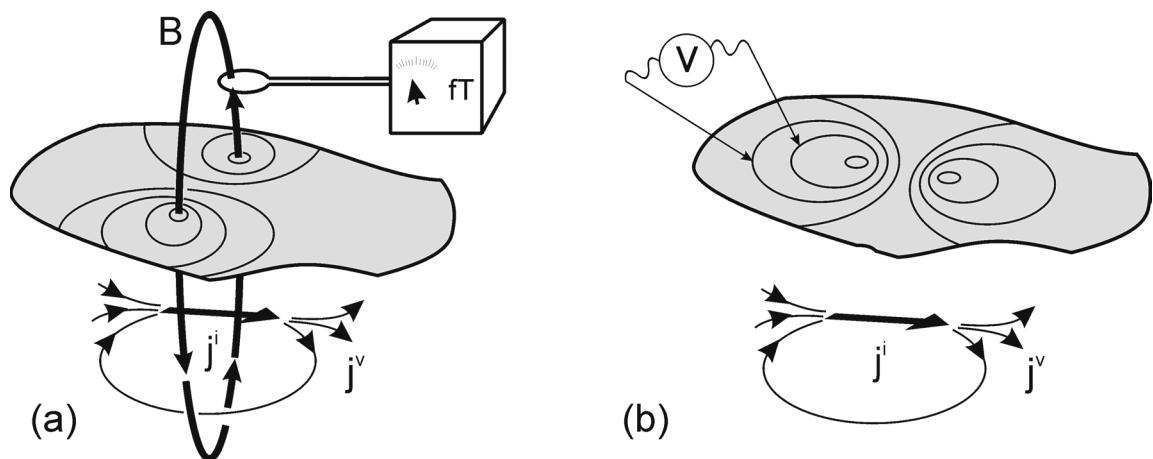


Abbildung 3: Entstehung und Messung des Magnetfeldes (a) und des elektrischen Feldes (b) außerhalb des Kopfes. (j^i = primäre Stromdichte; j^v = sekundäre Stromdichte) Gemessen werden im Falle des Magnetfeldes die magnetische Induktion B (in femto Tesla, fT) und im Falle elektrischen Feldes Potentialunterschiede, die durch die isomagnetische bzw. durch Isopotentiallinien verdeutlicht werden (Haueisen, 2002).

Mit dem EEG sind bezüglich der Schädeloberfläche radiale und tangentiale Dipole darstellbar. Das MEG weist gegenüber radialen Komponenten eine geringere Sensitivität auf als das EEG (Haueisen, 2002). Melcher und Cohen führten 1988 eine tierexperimentelle Studie zur unterschiedlichen Empfindlichkeit des MEG gegenüber radialen und tangentialen Dipolquellen durch. Dabei stellten sie fest, dass die radialen Dipolquellen außerhalb des Kopfes ein magnetisches Signal erzeugen, dass um den Faktor sechs bis zehn schwächer ist als das Feld, das aus einer tangentialen Dipolquelle resultiert (Melcher & Cohen, 1988).

Geräteaufbau

Das zerebrale Magnetfeld beträgt 50 bis 500 fT, so dass dessen Größenordnung außerhalb des Kopfes acht bis neun Zehnerpotenzen unter dem des Erdmagnetfeldes liegt (Hari & Lounasmaa, 1989). Der Nachweis der extrem schwachen neuromagnetischen Felder ist mit herkömmlichen Magnetfeldmessverfahren nicht möglich. Die derzeit einzig praktikable Möglichkeit besteht im Einsatz supraleitender Quanteninterferometer (SQUID = Supraconducting QUantum Interference Device), deren Funktionsweise auf dem Josephson-Effekt beruht (Nowak & Huonker, 1997).

Das SQUID ist das zentrale Element der MEG-Messtechnik, daher sollen die grundlegenden physikalischen Zusammenhänge kurz dargestellt werden. Der Josephson-Effekt beschreibt folgendes Phänomen: Unterhalb einer kritischen Temperatur bilden die Elektronen supraleitender Materialien Paare aus, die denselben Energiestatus besitzen. Diese Paare werden Cooper-Paare genannt, und können als makroskopische Wellenfunktion beschrieben werden. Sind zwei Supraleiter durch einen schmalen Kontakt verbunden, können Interferenzphänomene der Wellenfunktion beobachtet werden (Josephson, 1962). Über der Kontaktstelle der beiden Supraleiter liegt daher eine Spannung an. Ein SQUID besteht aus einem Ring aus supraleitendem Material, der durch zwei Josephson-Kontakte unterbrochen ist. Durch diesen Ring wird ein so genannter Bias-Strom geleitet, der eine Spannung am SQUID erzeugt. Eine Änderung des Magnetfeldes in der Umgebung der Spule erzeugt einen Abschirmstrom in dem Ring (so genannter Meissner-Ochsenfeld-Effekt). Es kommt zu Interferenzphänomenen an den Josephson-Kontakten und die Spannung wird moduliert (Andrä & Nowak, 1998). Diese Spannung ändert sich also in Abhängigkeit von der Stärke des Magnetfeldes und wird messtechnisch genutzt. Über einen Regelkreis wird ein magnetisches Kompensationsfeld erzeugt und im SQUID eingekoppelt. Der SQUID dient im Regelkreis als Nulldetektor. Der Strom zur Erzeugung des Kompensationsfeldes ist ein Maß für den magnetischen Fluss im Messfeld des SQUID. In Abbildung 4 wird der Aufbau des Meßsystems noch einmal verdeutlicht.

Da die Funktion der supraleitenden Quanteninterferometer (SQUID) auf den Effekten der Supraleitung basiert, müssen diese Systeme unterhalb einer kritischen Temperatur betrieben werden. Für die neuromagnetischen Messgeräte wird flüssiges Helium ($T = 4,2 \text{ K} = -269 \text{ °C}$) als Kühlmittel verwendet. Es befindet sich mit den Meßsystemen in

speziellen Kunststoffkryostaten (Nowak & Huonker, 1997). Da die Magnetfelder mit zunehmender Entfernung von der Quelle rasch geringer werden, müssen sie bis auf wenige Millimeter an die Körperoberfläche herangeführt werden.

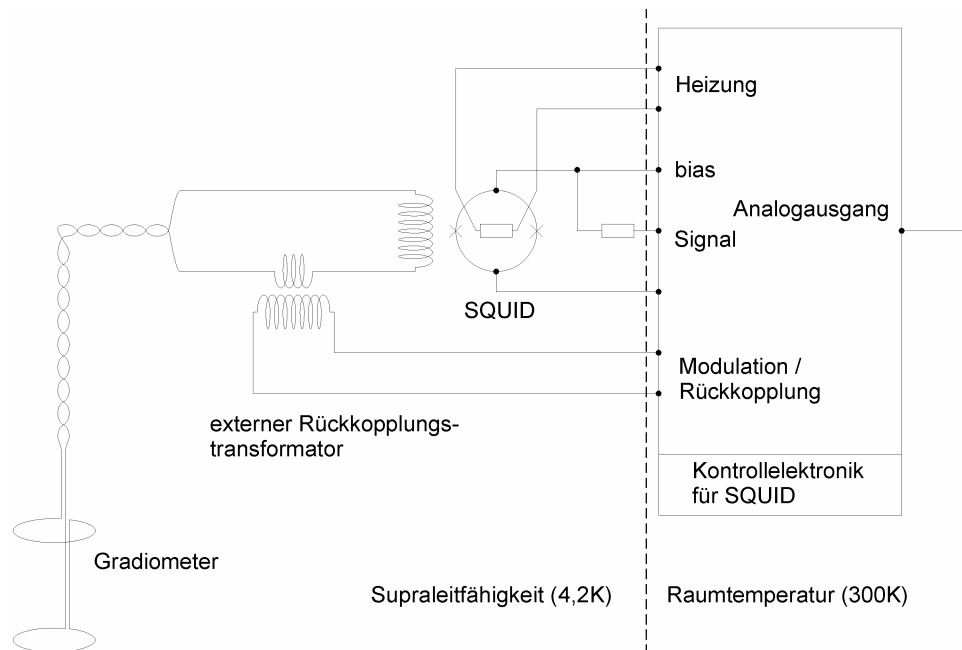


Abbildung 4: Aufbau des Messsystems und der aktiven Abschirmung (Andrä & Nowak, 1998)

Verringerung von Störeinflüssen

Die von biologischen Geweben verursachten magnetischen Felder, in der Größenordnung von einigen fT (femto Tesla) bis pT (pico Tesla), sind sehr schwach im Vergleich zu umgebenden magnetischen Feldern, wie das Erdmagnetfeld im Bereich von μT (micro Tesla), oder die Felder elektrischer Geräte im Bereich von nT (nano Tesla) (Hauelsen, 2002). Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die Auswirkung der Störgrößen auf das Messsignal zu minimieren. Zum einen die passive oder aktive Abschirmung von Messsystem und Signalquelle, zum anderen die Kompensation der Störfelder. Letztere wird mit Gradiometern durchgeführt. Ein symmetrisches axiales Gradiometer erster Ordnung besteht aus zwei in Windungszahl und Fläche gleichen, in bestimmten Abstand einander zugeordneten Spulen. Die Messspule befindet sich in der Nähe des zu untersuchenden Dipols, die Kompensationsspule mit entgegengesetztem Windungssinn 6 bis 8 cm über der Messspule. Die Störfelder erzeugen in beiden Spulen einen annähernd gleichen Abschirmstrom. Da das zu messende Magnetfeld vorwiegend die Messspule durchdringt und entsprechend nicht kompensiert wird, wird das

Messsignal herausgefiltert (Andrä & Nowak, 1998). Abbildung 4 zeigt den Aufbau des gesamten Meßsystems, die Anordnung der Mess- und der Kompensationsspule innerhalb des Gradiometers, weiterhin die Übertragung des Magnetfeldes auf das Messelement (SQUID) und den Aufbau der Messelektronik.

Mit dem dargestellten Prinzip der Gradiometer lässt sich der Einfluss der Störfelder erheblich verringern. Eine weitere Steigerung der Kompensation wäre nur mit erheblichem Aufwand zu realisieren, daher empfiehlt sich die Kombination des axialen Gradiometers erster Ordnung mit nicht zu aufwendigen Abschirmkammern (Schittenhelm & Oppelt, 1990). Um eine weitere Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses zu erreichen und ein valides Mess-Signal zu erhalten, sollten Signale möglichst aufgemittelt werden (Hari & Lounasmaa, 1989).

4 PATIENTEN UND METHODEN

4.1 Patienten

4.1.1 Zusammensetzung der Studiengruppe

Im Rahmen dieser Studie wurden 21 Patienten (6 weibliche, 15 männliche) der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Abteilung Neuropädiatrie untersucht. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Messung betrug sieben Jahre und sechs Monate. Die Patienten wurden nach folgenden Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen:

- Alter zwischen 4 und 18 Jahren,
- Linkshänder,
- körperlich-neurologisch unauffälliger Befund,
- Einwilligung der Eltern zur Aufnahme des Kindes in die Studie nach ausführlicher Aufklärung (Einverständniserklärung siehe Anhang),
- Einwilligung der Eltern in die durchzuführenden MEG- und MRT-Untersuchungen,
- keine morphologischen Auffälligkeiten des angefertigten MRT-Bildes.

Alle Patienten fühlten sich zum Zeitpunkt der MEG-Messung subjektiv wohl und wurden von einem Elternteil oder einer Person des klinischen Betreuungspersonals begleitet. Sie wurden vor der Messung einführend an die Untersuchungsbedingungen und den Messablauf heran geführt. So wurde die Untersuchungssituation (Abschnitt 4.2.2) von den Kindern sehr gut akzeptiert.

4.1.2 Untersuchungsablauf

In Abbildung 5 wird schematisch dargestellt, welche Befunde Voraussetzung für einen Studieneinschluss waren und welche Untersuchungen im weiteren Verlauf der Studie durchgeführt wurden. Die erwähnten Methoden und Befunde werden in den folgenden Abschnitten eingehend beschrieben.

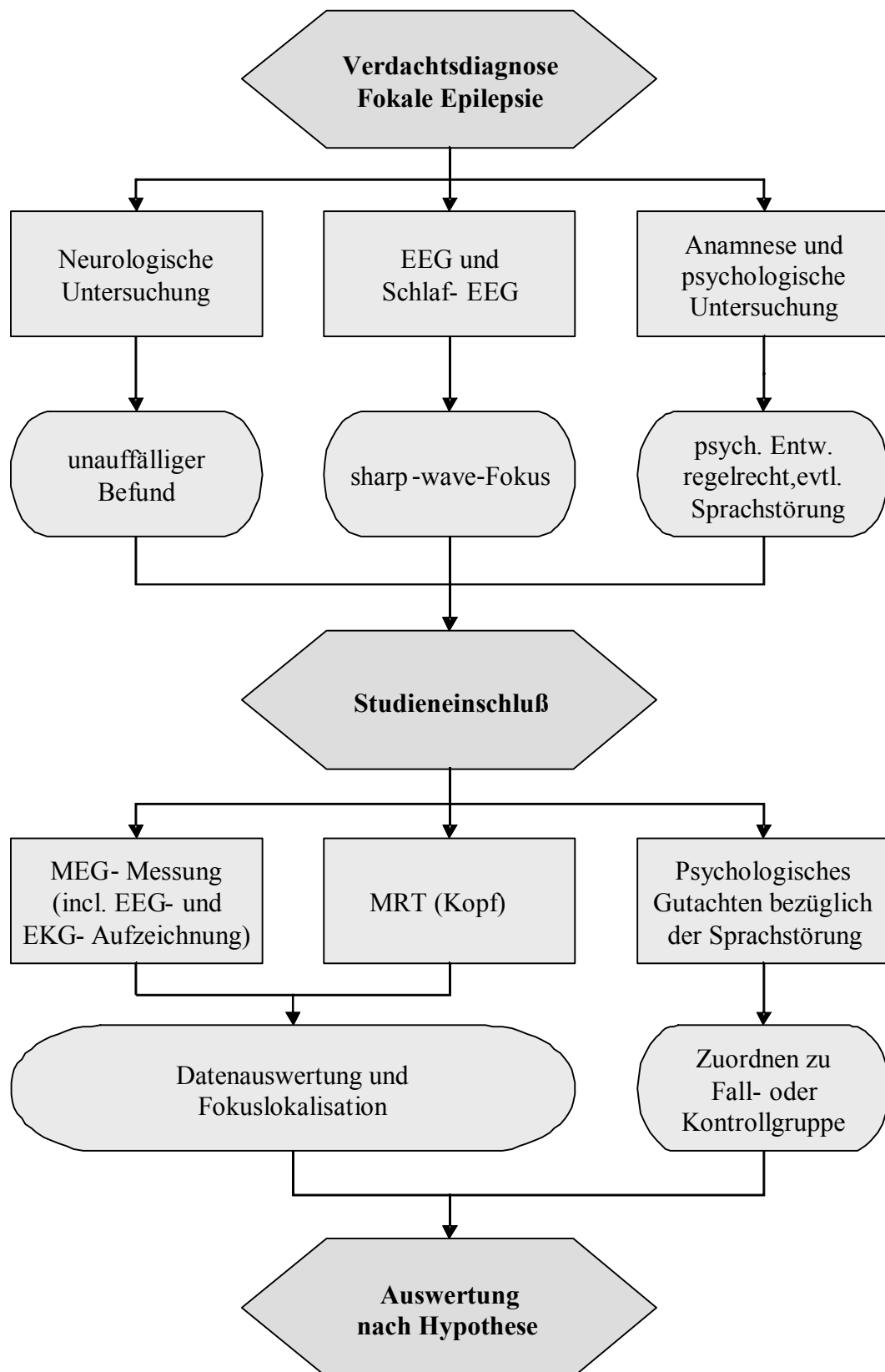


Abbildung 5: Studieneinschluss und Untersuchungsablauf

4.1.3 Basisbefunde

Die vor dem Studieneinschluss durchgeführten Untersuchungen wurden im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung nach Einweisung in die neuropädiatrische Abteilung der Kinderklinik der FSU Jena durchgeführt. Es erfolgte hierbei eine ausführliche Anamnese und neurologische Untersuchung, ein EEG und eine klinisch psychologische Testung.

Anamnese

Die Sorgeberechtigten aller Studienteilnehmer wurden hinsichtlich des Krankheitsverlaufes der Epilepsie und der Sprachentwicklung der Patienten befragt. Es stand hierfür ein Erhebungsbogen zur Verfügung, der vom untersuchenden Arzt oder unmittelbar vor der Messung vom Studienbetreuer ausgefüllt wurde (siehe Anhang). Die anamnestischen Hauptbefunde werden in Tabelle 9 vorgestellt.

Tabelle 9: Anamnesedaten

Nr./G./ Zuord.	Geb.	Alter J/T	Anamnese, Hauptbefunde	Angaben zur Sprache	Angaben zur Epilepsie	
					KHD(EM)	Anfallstyp
1/m/F	9.10.91	5 /346	Epilepsie, Myopathie, allg. Entwicklungsverzögerung	sprachliche Entwicklung verzögert	3,5 Jahre (Anfall)	myoklonisch astatische Anfälle
2/m/K	13.2.91	6 /37	Anfälle und Sprachstörung	postiktualer Sprachausfall	1,5 Jahre (Anfall)	Anfälle in Mund-Rachen-region
7/w/K	10.11.89	8/257	seit ½ Jahr Kopfschmerz (Zentralregion), sonstige Entwicklung unauffällig	kein Hinweis auf Sprachstörung, sprachliche Entwicklung regelrecht	neu	bisher keine Anfälle aufgetreten
8/w/K	29.9.89	9 /213	Anfälle mit Sprachstörung im Anfall	postiktualer Sprachausfall	4 Monate (Anfall)	klonisch-tonische A. der SAR
9/m/K	24.8.90	8 /338	Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen	kein Hinweis auf Sprachstörung, sprachliche Entwicklung regelrecht	2 Monate (Focus im EEG)	bisher keine Anfälle aufgetreten
11/w/F	5.10.94	4/137	Sprachstörung und beeinträchtigte Feinmotorik	seit 3. LJ, Sprachentwicklungsverzögerung, spricht wenig und undeutlich, verkürzte Sätze	2 Monate (Focus im EEG)	bisher keine Anfälle aufgetreten
12/m/F	13.2.92	7/63	Anfälle und Sprachstörung	Sprachentwicklungsverzögerung	5 Jahre	Grand mal

EM= Erstmanifestation, F= Patient der Fallgruppe, G= Geschlecht, Geb.= Geburtsdatum, J= Jahre, K= Patient der Kontrollgruppe, KHD= Krankheitsdauer, LJ= Lebensjahr, m= männlich, Nr.= Patientenidentifikation, SAR= Schulter-Arm Region, T= Tage, w= weiblich, Zuord.= Gruppenzuordnung aufgrund der psychologischen Befundung

Fortsetzung Tabelle 9

Nr./G./ Zuord.	Geb.	Alter J/T	Anamnese, Hauptbefunde	Angaben zur Sprache	Angaben zur Epilepsie	
					KHD(EM)	Anfallstyp
13/m/K	10.12.92	6/133	epileptische Anfälle	kein Hinweis auf Sprachstörung, sprachliche Entwicklung regelrecht	6 Monate (Anfall)	myoklonisch-astatischer Anfall
15/w/F	20.2.88	11/225	temporäre Konzentrations-schwäche, sonstige Entwicklung altersgerecht	anamnestisch kein Hinweis auf Sprachstörung,	10 Jahre (Absenzen)	Absenzen
16/w/F	1.10.93	5/126	epileptische Anfälle	Sprachentwicklungs-verzögerung	1,5 Jahre (Anfall)	Grand mal, Myoklonien
17/m/F	30.7.90	8/307	Anfälle, Lernbehinderung, seit Kleinkindalter sprachliche Probleme	Logopädie, spricht verwaschen, undeutlich, postiktale Sprachverschlechterung	3 Jahre (Anfall)	Grand mal
18/m/K	7.12.88	10/272	fokale Anfälle und Sprachstörung bei sonst überdurchschnittlichem Leistungsniveau	postiktaler Sprachausfall, bei erhaltenem Wortverständnis	5 Monate (fokaler Anfall)	fokale Anfälle im Mund-Wangenbereich in der Aufwachphase
20/w/F	2.3.95	4/208	fokale Anfälle und Sprachverschlechterung, sonst unauffällige Entwicklung	seit 2 J. Poltern, spricht verwaschen, deutliche Verschlechterung seit 1. Anfall, postiktaler Sprachausfall	6 Monate (Anfall)	fokale Anfälle, rechter Mundwinkel und Hand
21/m/F	29.1.95	4/312	spricht kaum, allg. Entwicklungs-verzögerung	Sprachentwicklungs-verzögerung seit Jahren	6 Monate (Focus)	bisher keine Anfälle aufgetreten
22/m/F	18.3.91	9/239	Lernbehinderung, Fein- und Grobmotorik beeinträchtigt, allg. Entwicklungs-verzögerung,	Sprachentwicklungs-verzögerung,	4 Jahre, vormals Neugeborenenanfälle (Anfall)	generalisierte Anfälle
23/m/K	2.1.94	5/317	Anfälle und Sprachstörungen	Sprache undeutlich	6 Monate (Anfall)	generalisierte myoklonische Anfälle in Einschlaf- und Aufwachphase
24/m/F	12.12.93	5/344	Sprachstörung	Sprachentwicklungsverzögerung	3 Jahre (Anfall)	aktuell keine Anfälle, vormals "terror fits"
25/m/F	21.6.94	5/241	Sprachstörung	verwaschene, geraffte Sprache, neu aufgetreten	1 Jahr	generalisierte Anfälle
26/m/K	22.8.92	7/211	hyperaktiv, unklarer Bewusstseinsverlust mit Enuresis, Enkopresis	kein Hinweis auf Sprachstörung, sprachliche Entwicklung regelrecht	9 Monate (Bewusstseinsverlust)	bisher keine Zeugen, verm. generalisierte Anfälle

EM= Erstmanifestation, F= Patient der Fallgruppe, G= Geschlecht, Geb.= Geburtsdatum, J= Jahre, K= Patient der Kontrollgruppe, KHD= Krankheitsdauer, LJ= Lebensjahr, m= männlich, Nr.= Patientenidentifikation, SAR= Schulter-Arm Region, T= Tage, w= weiblich, Zuord.= Gruppenzuordnung aufgrund der psychologischen Befundung

Fortsetzung Tabelle 9

Nr./G./ Zuord.	Geb.	Alter J/T	Anamnese, Hauptbefunde	Angaben zur Sprache	Angaben zur Epilepsie
28/m/K	14.7.91	9/80	Kopfschmerz seit 6 Monaten, Schwindel	kein Hinweis auf Sprachstörung	1 Monat (Focus) bisher keine Anfälle aufgetreten
29/w/F	5.8.89	11/217	Kopfschmerzen, Diabetes temporäre Konzentrations- schwäche mit V.a. Absencen,	anamnestisch kein Hinweis auf Sprachstörung	3 Monate (Focus) bisher keine Anfälle aufgetreten

EM= Erstmanifestation, F= Patient der Fallgruppe, G= Geschlecht, Geb.= Geburtsdatum, J= Jahre, K= Patient der Kontrollgruppe, KHD= Krankheitsdauer, LJ= Lebensjahr, m= männlich, Nr.= Patientenidentifikation, SAR= Schulter-Arm Region, T= Tage, w= weiblich, Zuord.= Gruppenzuordnung aufgrund der psychologischen Befundung

EEG

Das EEG wurde im EEG-Labor der neuropädiatrischen Abteilung der Kinderklinik der FSU Jena als Digital-EEG nach dem international anerkannten *Ten-Twenty-System* abgeleitet und befundet. Als Bezugspunkte dienen dabei markante anatomische Punkte, wie Nasion (Nasenwurzel), Inion (Protuberantia occipitalis) und die Gehörgangsöffnungen. Die in Zentimetern gemessenen Strecken zwischen Nasion und Inion und zwischen den beiden Gehörgangsöffnungen werden in Abschnitte von nacheinander jeweils 10, 20, 20, 20, 20 und 10 % aufgeteilt. Die Schnittstelle beider Strecken wird als Zentralpunkt CZ bezeichnet. Verbindet man die entstandenen Punkte untereinander, so entstehen den Höhenlinien vergleichbare Kreise, auf denen die Ableitpositionen angeordnet sind (Schmid & Tirsch, 1995).

Zeigte sich im abgeleiteten EEG ein sharp-wave-Focus oder bestätigte sich der Verdacht auf ein fokales epileptisches Syndrom, wurde zunächst ein Schlaf EEG durchgeführt. Dadurch konnte die Häufigkeit der Paroxysmen, deren Akzeleration im Schlaf, und die anatomische Lage der generierenden Hirnregion abgeschätzt werden. Mit Hilfe dieser Daten wurde die Eignung des Patienten für eine MEG-Messung und den Studieneinschluss überprüft. Nachfolgend sollen die erhobenen Befunde der Patienten tabellarisch vorgestellt werden (Tabelle 10).

Tabelle 10: EEG-Befunde der Patienten

Pat.	EEG vom	Grundaktivität	Focus	Morphologie	Häufigkeit	GT
1	20.09.97	leicht verlangsamt, keine Seitendifferenz	zentrotemporal rechts und links temporooccipital	Einzelabläufe und triphasische Steilwellen 7-9/s	mäßige Aktivität	vorh.
2	14.01.98	im Bereich der Altersnorm, keine Seitendifferenz	zentrotemporal rechts	sharp-wave-Aktivität 3/s	mäßige Aktivität, statusartige Häufung im Schlaf	vorh.
7	20.05.98	im Bereich der Altersnorm, keine Seitendifferenz	rechts posteriotemporal und links zentrotemporal	sharp-wave-Aktivität	wenig aktiv, Akzeleration im Schlaf	keine
8	12.01.99	im Bereich der Altersnorm, keine Seitendifferenz	frontozentral rechts	sharp-wave-Aktivität bis 10/s einzeln und in Gruppen	ausgeprägte Aktivität	keine
9	28.07.99	im Bereich der Altersnorm, keine Seitendifferenz	zentrotemporal rechts	mono- bis biphasische spikes	mäßige Aktivität, Akzeleration im Schlaf	keine
11	09.02.99	im Bereich der Altersnorm, keine Seitendifferenz	zentroparietotemporal rechts	monophasische spike-Aktivität	kontinuierliche Einzelentladungen alle 20 -30 s	keine
12	27.03.99	im Bereich der Altersnorm, keine Seitendifferenz	frontotemporal rechts, selten links	mehrphasische Steilwellen und sharp wave	ausgeprägte Aktivität in Gruppen	vorh.
13	24.04.99	im Bereich der Altersnorm, keine Seitendifferenz	links zentral, rechts zentrotemporal	mono- bis multiphasische spikes bis 5/s	geringe Aktivität, Akzeleration im Schlaf	keine
15	22.09.98	im Bereich der Altersnorm, keine Seitendifferenz	frontozentral links	sharp-wave-Aktivität	kaum Aktivität, deutliche Akzeleration im Schlaf	vorh.
16	09.07.99	im Bereich der Altersnorm, keine Seitendifferenz	links zentrotemporal	monophasische spike-Aktivität	kaum Aktivität, deutliche Akzeleration im Schlaf	keine
17	15.06.99	leicht verlangsamt, keine Seitendifferenz	multifokal, parietotemporal links und zentroparietal rechts	mono- bis biphasische spikes und sharp waves	ausgeprägte Aktivität	vorh.
18	26.06.99	im Bereich der Altersnorm, keine Seitendifferenz	frontozentral rechts	mono- bis biphasische sharp waves	geringe Aktivität, Akzeleration im Schlaf	keine
20	22.09.99	im Bereich der Altersnorm, keine Seitendifferenz	zentrotemporal links	einzelne und gruppierte sharp waves	mäßige Aktivität, deutliche Akzeleration im Schlaf	vorh.
21	11.11.99	im Bereich der Altersnorm, keine Seitendifferenz	links temporooccipital	spike-Aktivität	mäßige Aktivität, deutliche Akzeleration im Schlaf	keine
22	16.11.99	leicht verlangsamt, keine Seitendifferenz	multifokal, frontozentral rechts, frontopolar rechts parietotemporal links	spike-Aktivität bis zu 20/6 s	ausgeprägte Aktivität	keine

GT= Generalisierungstendenz, Pat.= Patientenidentifikation, vorh.= vorhanden

Fortsetzung Tabelle 10

Pat.	EEG vom	Grundaktivität	Focus	Morphologie	Häufigkeit	GT
23	17.11.99	im Bereich der Altersnorm, keine Seitendifferenz	multifokal, links zentral, rechts occipital, frontozentral rechts	einzelne und gruppierte sharp waves	mäßige Aktivität, deutliche Akzeleration im Schlaf	vorh.
24	19.11.99	im Bereich der Altersnorm, keine Seitendifferenz	links temporo-parietooccipital	mono- bis multiphasische spikes	ausgeprägte Aktivität	keine
25	25.01.00	leicht verlangsamt, keine Seitendifferenz	links zentroparietal	einzelne und gruppierte sharp waves	ausgeprägte Aktivität	vorh.
26	22.02.00	im Bereich der Altersnorm, keine Seitendifferenz	ausgeprägter Focus links zentral	biphasische Steilwellen mit Nachschwankung	ausgeprägte Aktivität, deutliche Akzeleration im Schlaf	keine
28	04.09.00	im Bereich der Altersnorm, keine Seitendifferenz	rechts zentrotemporal	spike-wave-Aktivität, in Gruppen bis zu 5 s	mäßige Aktivität, deutliche Akzeleration im Schlaf	keine
29	07.11.00	im Bereich der Altersnorm	rechts temporal	sharp-wave-Aktivität	mäßige Aktivität, kaum Akzeleration im Schlaf	keine

GT= Generalisierungstendenz, Pat.= Patientenidentifikation, vorh.= vorhanden

Psychologische Testung

Da in der Arbeit Kinder verschiedener Altersstufen (von 4 bis 12 Jahren) untersucht wurden, konnte nicht bei allen Teilnehmern derselbe psychologische Test verwendet werden. In Absprache mit den Psychologen der Klinik wurde daher eine dem Alter des Kindes entsprechende Testung des IQ, mit Unterscheidung von Handlungs- und Verbalteil (KRAMER, K-ABC, HAWIK oder HAWIWA) durchgeführt. Nach Studieneinschluss wurde für jeden Patienten ein psychologisches Fachgutachten hinsichtlich der auftretenden Teilleistungsstörung, insbesondere der Sprachstörung, erstellt. Hierbei wurde die Sprachstörung diagnostiziert, wenn zwischen Handlungs- und Verbalteil des durchgeführten Tests mindestens eine Differenz von 10 Punktwerten zugunsten des Handlungsteils bestand. Weiterhin erfolgte eine Beurteilung der Sprachfunktion hinsichtlich expressiven und rezeptiven Sprachanteilen. Unter rezeptiven Störungen wurden v. a. Störungen des Wortverständnisses und der Wortfindung subsumiert, unter expressiven Störungen wurden vorwiegend Probleme der Artikulation und motorischen Koordination eingeordnet. Auch andere Teilleistungsstörungen, wie Rechenschwäche oder Lese-Rechtschreibschwäche, wurden dokumentiert.

Nach den erläuterten Befunden wurde die Studienpopulation in die Fallgruppe (zwölf

Patienten mit Störungen der Sprachfunktion) und die Kontrollgruppe (neun Patienten ohne Störung der Sprachfunktion) unterteilt. Die psychologischen Befunde der Patienten werden ausführlich im Abschnitt 5.3 diskutiert, danach werden die Gruppen hinsichtlich der Lokalisation der epileptischen Foci verglichen (Abschnitt 5.4).

4.2 Magnetencephalogramm

4.2.1 Apparative Ausstattung

Die Messung der Magnetfelder erfolgte im Biomagnetischen Zentrum der Friedrich Schiller Universität Jena mit einem 2 x 31 kanaligem Doppel-Dewar-Biomagnetometer (Firma Philips) mit 64 möglichen elektrischen Ableitkanälen (Firma Neuroscan). Die Messvorrichtung befindet sich in einer Abschirmkammer (AK3b, Vakuumschmelze Hanau). Das Sensorsystem besteht aus 31 axialen Gradiometerspulen 1. Ordnung, die sich in einem mit flüssigem Helium gefüllten Dewar (Kryostaten) befinden. Die schalenförmige Anordnung der Sensoren dient der besseren Anpassung an die Kopfform bei geringstmöglichem Signal-Sensorabstand. Der Patient wurde so positioniert, dass der zu messende epileptogene Focus zentral unter dem Sensorfeld zu liegen kam. Das Sensorfeld besitzt einen Durchmesser von 140 mm, daher können z. B. bei einer temporalen Messeinstellung ausschließlich Signale einer Hemisphäre registriert werden. Für eine zusätzliche Messung kontralateraler Foci wurde der Patient umgelagert und eine weitere Messserie aufgenommen.

Während der Messintervalle wurden aufgezeichnet:

- die magnetischen Signale (mit einer Abtastrate von 1000 Hz und einer Primärfilterung von 300 Hz),
- die elektrischen Signale der 6-8 angebrachten unipolaren EEG-Elektroden, sowie
- die bipolare Ableitung der zwei am Thorax angebrachten Elektroden zur Aufzeichnung des EKG-Signals zur Artefaktkontrolle.

Die Anordnung der 6-8 unipolaren EEG-Elektroden entsprach dem internationalen Ten-Twenty-System. Welche Elektrodenpositionen bei dem jeweiligen Patienten gewählt wurde, wurde nach der Befundung des EEGs und des Schlaf-EEGs festgelegt, und umfasste das Gebiet der fokalen elektrischen Aktivität. Als Referenz wurde im

Allgemeinen die Position Cz gewählt. Diese Position erwies sich als am besten geeignet, da sie bei positioniertem Kryostaten besser zugänglich war und mit der Anordnung der Lokalisationsspulen am wenigsten interferierte.

Vor und nach jedem Messintervall wurden die an der Kopfhaut fixierten Lokalisationsspulen magnetografisch lokalisiert, so dass Kopfbewegungen während der Messung festgestellt werden konnten. Wurden Bewegungen von mehr als 5 mm bemerkt, wurde die Messung verworfen bzw. wiederholt. Die Messdaten wurden digital abgespeichert und mit dem Softwareprogramm Curry® weiterverarbeitet (Abschnitt 4.2.4).

4.2.2 Beschreibung der Untersuchungssituation

Die Patienten wurden unter Schlafentzug ins Biomagnetische Zentrum der FSU Jena einbestellt. Der Patient hatte seine Kleidung gegen magnetisch inerte Kleidung zu tauschen und alle magnetisch störenden Gegenstände, wie Schnallen, Schmuck, Zahnsparagen usw. abzulegen. Anschließend wurden fünf Lokalisationsspulen und die für die Focusdetektion relevanten, vorher ermittelten EEG-Elektroden mit Elektrodenpaste angebracht und mit Netzbinde fixiert. Dann erfolgte eine Digitalisierung anatomischer Landmarken mit Hilfe eines 3-D-Digitizers. Dabei saß die Testperson auf einem Hocker, Kinn und Stirn an einem Fixationsrahmen aufgestützt, und hatte für ca. zwei Minuten unbeweglich auszuharren (Abbildung 6, links). Anschließend wurde sie in der magnetisch abgeschirmten Kammer bequem auf einer speziellen Liege gelagert und mit einer Vakuummatratze in der eingenommenen Haltung stabilisiert. Der Patient wurde, ipsilateral zur Focuslokalisation, direkt unter dem Meßsystem gelagert. Das durch EEG ermittelte, zu untersuchende Messfeld der Kopfhaut wurde zentral unter dem Kryostaten mit wenigen Millimetern Abstand und radial zur Kopfoberfläche berührungsfrei eingestellt (Abbildung 6, rechts). Außerdem erfolgte zur sicheren Abgrenzung von spike-Signal zu EKG-Artefakten eine simultane EKG-Ableitung mit Hilfe zweier am Brustkorb angebrachter Elektroden. Die Person wurde instruiert, sich während der Messung nicht zu bewegen, so gut als möglich zu entspannen und möglichst zu schlafen. In der Kammer befand sich außerdem eine Aufsichtsperson, meist ein Elternteil oder ein begleitender Mitarbeiter der neuropädiatrischen Station der Kinderklinik. Über eine Sprechanlage und eine Videokamera war ständiger Kontakt zwischen Patient und Doktorand möglich.



Abbildung 6: *links*: Digitalisierung anatomischer Landmarken, *rechts*: Position unter dem Kryostaten

Nach einer Probemessung war unter Umständen eine Korrektur der Kryostatenposition notwendig, um eine optimale Dipolstruktur im Messfeld zu erfassen. Dann erfolgten mindestens drei Messungen von je 15 Minuten pro Messfeld. Bei einer zweiten vermuteten Focuslokalisation wurden die Messungen für ein weiteres Messfeld wiederholt. Die Prozedur wurde von allen Patienten problemlos toleriert. Im Anschluss wurde von allen gemessenen Personen ein 3-D-MRT-Datensatz des Kopfes aufgenommen. Bei einigen Patienten wurden Wiederholungsmessungen durchgeführt, wenn die zum Mitteln erforderliche Anzahl geeigneter Signale nicht ausreichte.

4.2.3 Aufnahme des MRT

Von jedem Patienten wurden innerhalb eines Zeitintervalls von maximal vier Wochen nach der Aufnahme des MEG ein MRT des Kopfes angefertigt. Die Aufnahme erfolgte als T1-gewichtetes Turbo-Feld-Echo mit dem Gerät Gyroscan ASC 2 (Philips) oder mit dem Gerät Magnetom Vision (Siemens) des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der FSU Jena. Mit einer Scan-Matrix von 256 x 256 Punkten wurden 256 Schichten von 1 mm Schichtdicke erzeugt. Damit beträgt die räumliche Auflösung 1 mm^3 . Die Datensätze wurden per Datenleitung ins Biomagnetische Zentrum überspielt.

4.2.4 Datenanalyse

4.2.4.1 Überblick über die Rohdatenauswertung

Die Messdaten wurden am Unix Computer (SUN Ultrasparc) und am PC mit Hilfe der Programme Brainstar® (U.Brandl, Germany) und Curry® V3.0 (NeuroScan, Sterling, VA, USA) analysiert. Nach der Rohdatenerhebung wurden die Datensätze mit dem Softwareprogramm Brainstar® vorbearbeitet, das für die Bearbeitung kontinuierlicher Datensätze gut geeignet ist. Der gesamte erhobene Datensatz inklusive des EKG-Signals wurde in Zusammenarbeit mit dem Promotionsbetreuer gesichtet. Das war notwendig, um Artefakte, wie z. B. durch EKG auftretende Störpotentiale, sicher aus der Mittelung auszuschließen. Bei einer automatischen Aufmittelung (match) könnten hingegen Störpotentiale, die durch die erhebliche morphologische Variabilität große Ähnlichkeit mit epileptischen Potentialen aufweisen können, nicht sicher ausgeschlossen werden und die Lokalisation des Focus erheblich verfälschen. Die Dateien wurden vollständig visuell beurteilt, und vorhandene epileptische Potentiale einschließlich eines bestimmten Zeitbereiches markiert. Dann wurden 5 bis 60 dieser Spikes gemittelt, um den Signal-Rausch-Abstand zu verbessern. Diese Auswertung wurde bei einer Zeitkonstanten von 0,3 s, einer Filterfrequenz von 35 Hz und einer Eichung von 20-100 μV (je nach Amplitude des abgeleiteten Signals) durchgeführt. Die bearbeiteten Daten wurden dann mit Curry® analysiert.

Curry® ist ein von der Firma Philips entwickeltes Programm, mit dem die Verarbeitung von MEG- und EEG-Daten in Kombination mit Kernspintomogrammen möglich ist. Die Datenanalyse mit Curry umfasst folgende Schritte:

- Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses,
- Auswertung im Zeitbereich,
- Auswertung im Raumbereich und
- Zuordnung der Quellenparameter zu morphologischen Daten (MRT).

Die sich daraus ergebenden Koordinaten der interiktualen epileptischen Aktivität jedes Patienten wurden dann in die Koordinaten des in der neurologischen Forschung üblichen Talairach-Systems umgerechnet. Dieses bezieht sich auf den von Talairach und

Tournoux 1993 publizierten Anatomie-Atlas des Gehirns (Talairach & Tournoux, 1993). Dadurch ist eine Zuordnung der errechneten Quelle zur anatomischen Struktur sowie zum Brodmann Areal möglich (Abschnitt 4.2.4.4).

4.2.4.2 Quellenrekonstruktion

Dipolmodell der epileptischen Aktivität

In der vorliegenden Studie wurde die fokale epileptische Aktivität als Änderung des Magnetfeldes gemessen und mit Hilfe des Softwareprogramms Curry® vereinfacht als Dipolmodell mit bestimmten Orts- und Zeitvariablen dargestellt. Da keine eindeutige Lösung existiert, sondern im Allgemeinen mehrere Lösungsmöglichkeiten für ein gemessenes Feld in Frage kommen, bezeichnet man die Quellenrekonstruktion auch als inverses Problem (Haueisen, 2003). Hinsichtlich des Ursprungsortes und der zeitlichen Variabilität wurden während der Rechnung keine Einschränkungen getroffen („single-moving-dipole“), so dass die epileptische Aktivität am Ende durch einen wandernden Dipol mit wechselnder Stärke und Richtung veranschaulicht werden konnte. Gegenüber anderen Rechnungsverfahren mit fixierter Lokalisation und Orientierung ist die single-dipole-Methode als nichtlineares Suchverfahren für die Darstellung fokaler epileptischer Aktivität besser geeignet. Waberski charakterisierte in seiner Arbeit zur Lokalisation temporaler epileptischer Herde die höhere Präzision dieser Methode und die angemessene Darstellung des zeitlichen Ablaufs und der Anzahl der Foci im Vergleich zu den Rechnungsmodellen mit fixierter Lokalisation (Waberski et al., 1998).

Die Voraussetzungen zur Akzeptanz einer Dipolrechnung waren:

- ausreichend dipolares Feldmuster (beide Feldextrema im Messareal),
- ausreichende Feldaufklärung des gemessenen Feldes durch das errechnete Modell.

Die Rekonstruktion eines Dipols aus dem gemessenen Magnetfeld wird in Abbildung 7 dargestellt. Links ist die Positionierung des Messfeldes über der aus dem EEG ermittelten Ursprungsregion der fokalen Entladungen ersichtlich. Zu jedem Zeitpunkt kann aus der Feldverteilung der gemittelten Aktivität ein Dipol ermittelt werden. Über dem Spikemaximum ergibt sich das rechts abgebildete dipolare Feld, dessen Ursprung als Dipol dargestellt ist.

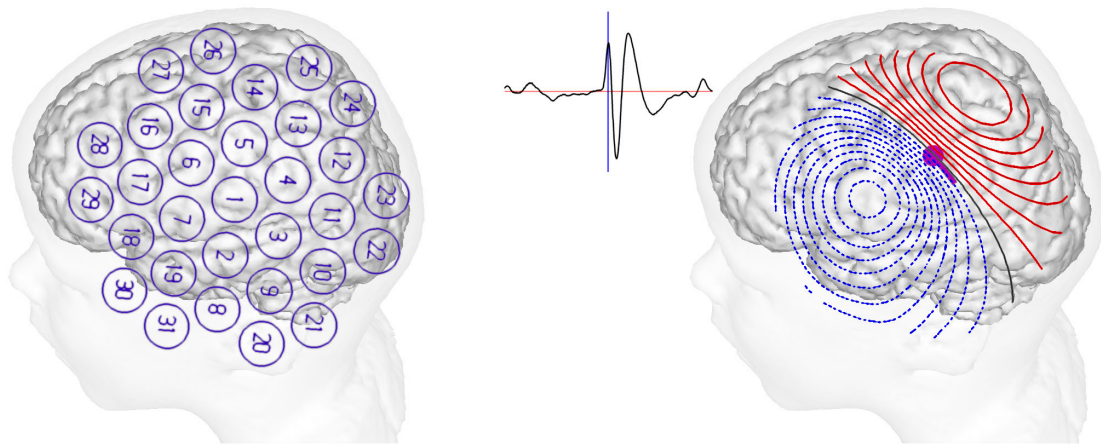


Abbildung 7: *links*: Messfeldposition, *rechts*: Magnetfeld und Dipolrekonstruktion aus dem gemittelten epileptischen spike zum Zeitpunkt des Spikemaximums

Um den Einfluss der individuellen anatomischen Strukturen in die Berechnung des Dipols einzubringen, muss ein Modell verwendet werden. In der vorliegenden Studie wurde ein Schalenmodell des Kopfes aus dem MRT-Bild des Patienten erstellt, das die individuellen anatomischen Gegebenheiten genau abbildet.

Diese Modellrechnung wird als Boundary-Element-Methode bezeichnet (BEM). Dabei wurde aus dem MRT-Datensatz die 3D-Kortexoberfläche durch Extraktion eines bestimmten Grauwertspektrums rekonstruiert und segmentiert. Diese Oberfläche wurde rechnerisch geglättet und dilatiert, so dass sie in ihrer Ausdehnung annähernd dem Liquorraum entsprach. Die Oberfläche wurde dann durch Triangulation mit einer Seitenlänge von ca. 6 mm abstrahiert und der automatischen Berechnung der BEM-Matrix zugrunde gelegt. Mit Hilfe der errechneten BEM-Matrix konnte die als Dipol dargestellte epileptische Aktivität in die anatomische Struktur projiziert werden. In Abbildung 8 (oben) wird die rekonstruierte und dilatierte Kortexoberfläche durch die gelbe Markierungslinie veranschaulicht, im unteren Teil der Abbildung wird die errechnete BEM Oberfläche als blaue Struktur dargestellt.

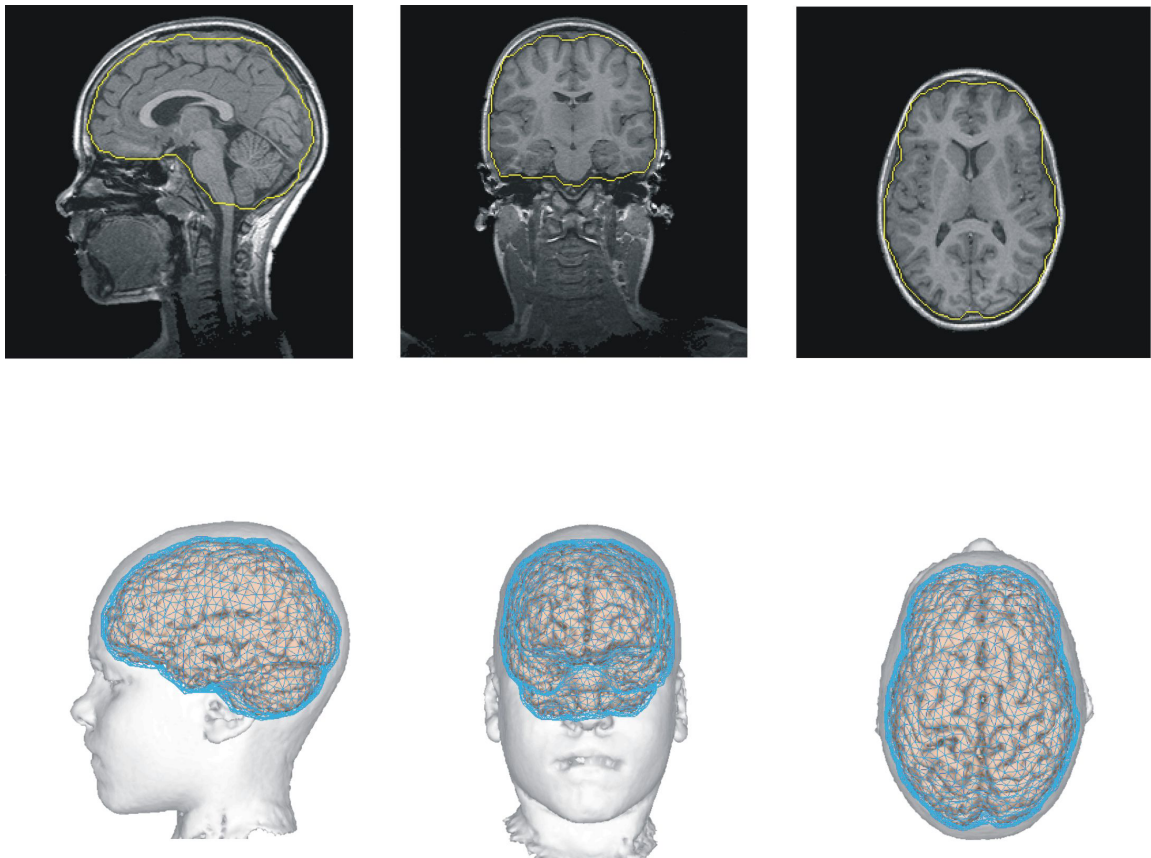


Abbildung 8: Erstellen eines Schalenmodells nach der Boundary Element Methode aus dem MRT-Datensatz des Patienten, *oben*: Aus der MRT Aufnahme des Patienten wird die Kortexoberfläche nachgebildet (gelbe Linie). *unten*: Die Oberfläche wird segmentiert und der Berechnung der BEM Matrix zugrunde gelegt (blaue Struktur).

4.2.4.3 Cluster-Darstellung der epileptischen Aktivität

Die epileptischen Spikes wurden in Intervallen von ± 500 ms um das Spikemaximum aus den kontinuierlichen Messdaten kopiert und mit Hilfe des Softwareprogrammes Brainstar® gemittelt. So entstand für jeden Focus eine Mittelungsdatei mit 1000 ms Signal. Aus diesem Zeitbereich wurde ein bestimmtes Signalintervall, der Spikeanstieg inklusive des Maximums der Aktivität, für die Rechnung ausgewählt. Dies lässt sich folgendermaßen begründen: Am Spikemaximum ist der Signal-Rausch-Abstand am größten und die Güte der Rechnung damit am besten. Um den Ursprung der Aktivität am Beginn des Spikes zu erfassen, muss man jedoch auch den Anstieg soweit als möglich in die Rechnung einbeziehen. Rechnet man zu weit im Spikeabfall, streut das errechnete Ergebnis weit, einerseits bedingt durch geringen Rauschabstand, andererseits durch zunehmende Ausbreitung der epileptischen Entladungsfront.

Das beschriebene Signalintervall über 10 ms wurde in Einzelintervalle von 1 ms unterteilt und diese einzeln durch die Quellenrekonstruktion in der anatomischen Struktur lokalisiert. Dort werden sie vereinfacht als Dipol mit einer bestimmten Stärke und Richtung dargestellt. Zur weiteren Auswertung wurden die zehn Einzeldipole eines Spikes als cluster bezeichnet, die Einzelzeitpunkte jedoch getrennt untersucht. Dadurch wurde vermieden, dass bei alleiniger Verwendung eines Einzelzeitpunktes "Ausreißer" die Gesamtauswertung verfälschen. Die folgende Abbildung veranschaulicht das Erstellen der Dipol-cluster (Abbildung 9).

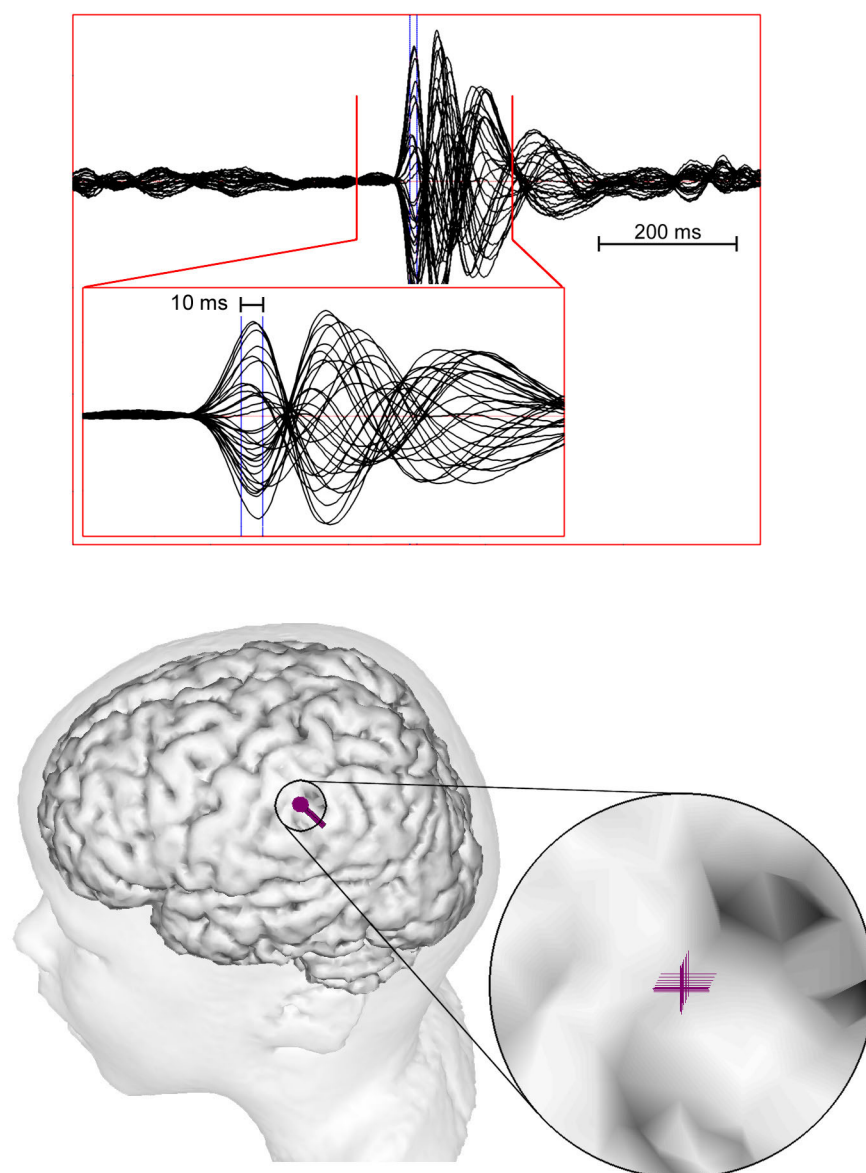


Abbildung 9: *oben:* Dargestellt ist das gemittelte Messsignal von 1000 ms und das Auswählen eines Zeitabschnitts von 10 ms inklusive Spikeanstieg und Spikemaximum. *unten:* Nach Durchführen der Dipolrechnung zu jedem Einzelzeitpunkt entstehen 11 Dipole (Fadenkreuze) in einem eng umschriebenen Kortexareal. Diese werden als "cluster" bezeichnet.

4.2.4.4 Zuordnung zu funktionellen Arealen

Die epileptische Aktivität eines Focus eines Patienten wird als cluster im zugehörigen MRT-Schnittbild oder in einer rekonstruierten 3-D-Darstellung des Gehirns dargestellt (Abbildung 9). Um die Daten hinsichtlich der aufgestellten Hypothese zu untersuchen, ist es notwendig, interindividuelle Vergleiche anzustellen. Da aber Ausformung, Größe und Feinstruktur von Schädel und Kortex besonders bei Kindern im Wachstumsalter stark variieren, ist kein direkter Vergleich der Daten möglich. Die in der neurologischen Forschung übliche Methode ist eine Transformation der Koordinaten der untersuchten Struktur (in diesem Falle der Einzeldipole der cluster) in ein standardisiertes Gehirn, man bezieht sich dabei auf den 1993 von Talairach und Tournoux publizierten MRT-Anatomie-Atlas des Gehirns (Talairach & Tournoux, 1993).

Die Transformation wird folgendermaßen realisiert: Im MRT-Schnittbild eines jeden Patienten werden in jeder Ebene zwei Bezugspunkte aufgesucht und im lokalen Koordinatensystem geortet. Es handelt sich hierbei um sehr kleine, exakt auffindbare und mittelliniennahe Strukturen: die Commissures anterior und posterior. Diese Strukturen werden bei der so genannten Talairach-Transformation benötigt, um den Kortex des Patienten auf das standardisierte Gehirn zu normieren. Dann können die erhobenen Daten (Koordinaten der Einzeldipole) in Talairach-Koordinaten umformatiert werden. So ist eine exakte Zuordnung zu einem bestimmten Brodmann-Areal möglich.

Diese so genannte Talairach-Transformation wurde mit Hilfe einer web-Seite der Universität von Texas (<http://ric.uthscsa.edu/projects/talairachdaemon.html>) durchgeführt. Die Daten werden dabei fünf anatomischen Levels (Hemisphäre, Lobus, Gyrus, graue oder weiße Substanz, und Brodmann Areal) zugeordnet. Die Ergebnisse werden mit so genannten range-Werten verknüpft, die einen Rückschluss daraufhin zulassen, welchen Höchstabstand die Koordinaten von der angegebenen Struktur der grauen Substanz haben können.

4.2.5 Rekonstruktionsgenauigkeit

Der Lokalisationsfehler gibt an, wie weit der ermittelte Signalursprung (hier: ermittelter kortikaler Ursprung fokaler epileptischer Aktivität) von der tatsächlichen Quelle entfernt

sein kann. Der gesamte mögliche Lokalisationsfehler wird von folgenden Faktoren beeinflusst:

- dem Fehler durch die Messanordnung und Durchführung der Messung allgemein,
- der Güte des gemessenen Signals (darstellbar durch den Signal-Rausch-Abstand) und
- der Güte der durchgeführten Rechnung, so genannte goodness of fit, die durch den Wert der “deviation” angegeben wird.

Die angesprochenen Punkte sollen nachfolgend eingehender erläutert werden.

Messanordnung

Die theoretische Messgenauigkeit der Messanordnung wird durch die nachfolgenden Faktoren beeinflusst.

Genauigkeit der Spulenlokalisierung. Bei der verwendeten Technik der Digitalisierung von Koordinaten der angebrachten Spulen kann in 80 % der durchgeführten Messungen eine Abweichung von 1,1 mm, in 20 % sogar eine Abweichung von bis zu 2,5 mm auftreten (Huonker et al., 1996).

Die Reproduzierbarkeit von Dipollokalisierungen, so genannte interne Konsistenz. Diese ist anhand bewegungsinduzierter evozierter Potentiale (MEF) mit dem in dieser Studie verwendeten System untersucht worden. Sie beläuft sich unter Verwendung der split-half Reliabilität auf 3,8 mm (Rosburg et al., 1996).

Schichtdicke des MRT-Bildes. Die Aufnahme erfolgte als T1-gewichteter Scan mit einer Matrix von 256 x 256 Punkten, wobei 256 Schichten von je 1 mm Schichtdicke erzeugt wurden. Die Voxelgröße betrug damit 1 mm³.

Bewegungsartefakte. Sie stellen die Hauptfehlerquelle der Messdurchführung dar. Um minimale Bewegungen während der Messung zu registrieren, wurden vor der Datenerhebung fünf Lokalisationsspulen am Kopf des Patienten angebracht. Diese Lokalisationsspulen wurden inklusive anatomischer Landmarken mit Hilfe eines 3-D-Digitizers digitalisiert. Zu Beginn der Messung und nach jedem Messintervall wurde die

Position der Spulen überprüft und mit der vorangegangenen Lokalisation verglichen. Fand sich dabei eine Abweichung von mehr als 5 mm, wurde die Messung verworfen. Daher wurde die Ungenauigkeit, die sich aus dem Untersuchungsablauf ergibt, bei höchstens 5 mm angesetzt.

Signal-Rausch-Abstand

Der Signal-Rausch-Abstand (SNR) stellt einen wesentlichen Einflussfaktor bezüglich der Güte der gesamten Rechnung und der Lokalisationsgenauigkeit dar. Er gibt an, um welchen Faktor das gemessene Signal das magnetische Rauschen übersteigt. Mit Hilfe des Signal-Rausch-Abstandes lässt sich der Lokalisationsfehler schätzen (Pesola et al., 1999). Im Abschnitt 5.1.2 werden die SNR-Werte der verwendeten Datensätze angegeben und damit der mittlere Lokalisationsfehler der durchgeführten Dipolrechnungen abgeschätzt.

Güte der Rechnung

Die Güte der Rechnung wird durch den Wert der deviation veranschaulicht. Sie beschreibt die Abweichung des errechneten vom gemessenen magnetischen Feld. Die Werte zu den durchgeführten Dipolrechnungen werden ebenfalls in Abschnitt 5.1.2 aufgeführt.

4.3 Verschiedene Sprachmodelle zur Datenanalyse

Zur Auswertung der vorliegenden Studie stellte sich die Frage, welche Kortexareale der Sprachfähigkeit zugeordnet werden können, damit ein Vergleich zwischen sprachauffälligen und sprachunauffälligen Kindern hinsichtlich der Lokalisation ihrer epileptischen Herde stattfinden kann. Aus den Ausführungen in Abschnitt 3.2 geht hervor, wie umfangreich sich das Gebiet der Sprachforschung zum gegenwärtigen Zeitpunkt darstellt. Durch die Komplexität der menschlichen Sprache, die Vielfältigkeit der beteiligten Sinnesmodalitäten und die interindividuellen Unterschiede (z. B. bezüglich der Hemisphärendominanz) ist die Aufstellung von Untersuchungsparadigmen zur Analyse kortikaler Abläufe einzelner Sprachbereiche und die Interpretation der Ergebnisse sehr problematisch.

Es existieren viele verschiedene Hypothesen zum Ablauf der Sprachverarbeitung (Pulvermuller, 1999; Kandel et al., 2000). Dadurch zeigt sich, dass bisher kein eindeutig erklärendes Modell gefunden wurde und die Forschung diesbezüglich längst noch nicht abgeschlossen ist. Auf die Auswertung der Studie mit Hilfe eines abschließenden plausiblen Sprachmodells musste daher verzichtet werden. Folgender Ansatz wurde gewählt: Es wurden drei Sprachmodelle mit den spezifischen Brodmann Arealen zur Auswertung herangezogen:

Klassisches Modell

Das Klassische Sprachmodell nach Broca und Wernicke, als so genanntes Klassisch-Konnektionistisches Modell, wurde angesichts seiner grundlegenden und herausragenden Bedeutung im Gebiet der Sprachforschung in die Auswertung einbezogen. Die folgenden Brodmann Areale sind daran beteiligt (Tabelle 11).

Tabelle 11: Klassisches Sprachmodell (Kandel et al., 2000)

Brodmann Areal (li. HP)	Funktion
22 STG	Wernicke Areal, Wortverständnis
39 AG	Verbindung von Wernicke und Broca-Areal
40 AG	
44 IFG	Broca Areal, expressive Sprachanteile
45 IFG	

HP= Hemisphäre, AG= Angular Gyrus, IFG= Inferior Frontal Gyrus, STG= Superior Temporal Gyrus

Erweitertes Modell

Das Erweiterte Modell geht aus der Weiterentwicklung des Klassischen Sprachmodells mittels neuerer bildgebender Verfahren (CT und MRT) hervor. Es beinhaltet die in Tabelle 12 aufgeführten Brodmann Areale.

Tabelle 12: Erweitertes Sprachmodell

Brodmann Areal (li. HP)	Funktion
22 STG	Wernicke Areal, Wortverständnis
39 AG	Verbindung von Wernicke und Broca-Areal
40 AG	
44 IFG	
45 IFG	Broca Areal und supplementärmotorische Areale, Planung der motorischen Aktivität; expressive Sprachanteile
6 PreG	
8 MFG	
9 SFG, MFG	umgebende Areale des Broca-Areals, die bei Läsion ähnliche Symptome hervorrufen (Kandel et al., 2000)
10 SFG, MFG	
46 MFG, IFG	
41 TTG	Läsionen können ebenfalls das Bild einer Leitungsaplasie hervorrufen (Kandel et al., 2000)
42 TTG	
Insula	

HP= Hemisphäre, AG= Angular Gyrus, IFG= Inferior Frontal Gyrus, Ins= Insula, MFG= Middle Frontal Gyrus, MTG= Middle Temporal Gyrus, PreG= Precentral Gyrus, SFG= Superior Frontal Gyrus, STG= Superior Temporal Gyrus, TTG= Transverse Temporal Gyrus

Aktualisiertes Modell

Das Aktualisierte Modell berücksichtigt auch die neuesten in der Literaturrecherche des Abschnittes 3.2.4 aufgeführten Studien. Die Ergebnisse der meisten Studien enthielten die Lokalisationsangaben in Brodmann Arealen und konnten direkt verwendet werden. Wurden jedoch nur die anatomischen Bezeichnungen in den Veröffentlichungen aufgeführt, so wurden diese mit Hilfe der Web-Seiten (NeuroNames and Template Atlas of the Primate Brain, <http://rprcsgi.rprc.washington.edu/neuronames/>; und <http://spot.colorado.edu/~dubin/talks/brodmann/neuronames.html>) in Brodmann Areale überführt.

Nachstehend werden die Brodmann Areale aufgeführt, die zusätzlich zum Erweiterten Sprachmodell der kortikalen Sprachbearbeitung zugeordnet wurden. Die genannten Hirnregionen wurden in den Studien mit den unter „Funktion“ erwähnten Testbedingungen aktiviert. In Tabelle 13 werden die an der rezeptiven Sprachkomponenten beteiligten Hirnareale dargestellt, Tabelle 14 zeigt die in expressiven Sprachstudien ermittelten Areale.

Tabelle 13: Aktualisiertes Sprachmodell- Rezeptive Sprachfunktionen

Brodmann Areal (li. HP)	Brodmann Areal (re. HP)	Funktion
4 PreG	4 PreG	phonologische Analyse
	6 PreG	Einzelwortpräsentation und phonologische Analyse
	9 MFG	semantische Wortverarbeitung, Wortfindung und Wortlistenbildung
	10 MFG	semantische Wortverarbeitung, Wortfindung und Wortlistenbildung
18 PC tw.		semantische Wortverarbeitung
20 ITG	20 ITG	semantische Wortverarbeitung, Wortfindung und Wortlistenbildung
21 MTG	21 MTG	phonologische und semantische Wortverarbeitung
	22 STG	phonologische und semantische Wortverarbeitung, Wortlistenbildung
23 PCin		semantische Wortverarbeitung
24 CGant	24 CGant	Einzelwörter, semantische Wortverarbeitung und Wortlistenbildung
28 PHG		semantische Wortverarbeitung
30 Pcin		semantische Wortverarbeitung,
31 PCin		semantische Wortverarbeitung, Wortlistenbildung
32 CGant	32 CGant	semantische Wortverarbeitung, Wortlistenbildung, Einzelwortpräsentation
36 FFG		semantische Wortverarbeitung, Wortlistenbildung
37 FFG		Wortfindung und Wortlistenbildung
38 TP	38 TP	semantische Wortverarbeitung
	39 AG, STG	phonologische und semantische Wortverarbeitung
	40 SG	phonologische und semantische Wortverarbeitung
41 TTG		Einzelwortpräsentation
	44 IFG	phonologische und semantische Wortverarbeitung
	45 IFG	semantische Wortverarbeitung
	46 IFG	
	46 MFG	Einzelwörter, semantische Wortverarbeitung
47 IFG	47 IFG	semantische Wortverarbeitung
	Insula	semantische Wortverarbeitung
SMA		semantische Wortverarbeitung, Wortlistenbildung, Einzelwortpräsentation
	SMA	semantische Wortverarbeitung

HP= Hemisphäre, BA= Brodmann Areal, AG= Angular Gyrus, C= Cuneus, CG= Cingulate Gyrus, IFG= Inferior Frontal Gyrus, Ins= Insula, IPL= Inferior Parietal Lobule, MFG= Middle Frontal Gyrus, MTG= Middle Temporal Gyrus, PCin= Posterior Cingulate, PG= Postcentral Gyrus, PreC= Precuneus, PreG= Precentral Gyrus, SG= Supramarginal Gyrus, SFG= Superior Frontal Gyrus, SMA= supplementary Motor Area, SPL= Superior Parietal Lobule, STG= Superior Temporal Gyrus, SubGyr= Subgyral, TTG= Transverse Temporal Gyrus

Tabelle 14: Aktualisiertes Sprachmodell- Expressive Sprachfunktionen

Brodmann Areal (li. HP)	Brodmann Areal (re. HP)	Funktion
4 PreG	4 PreG	prämotorischer Kortex,
6 PreG	6 PreG	Umsetzung des motorischen Sprachablaufs
44 IFG	44 IFG	
45 IFG	45 IFG	Broca Areal, expressive Sprachanteile
47 IFG	47 IFG	

HP= Hemisphäre, IFG= Inferior Frontal Gyrus, PreG= Precentral Gyrus

5 ERGEBNISSE

5.1 Datenqualität

5.1.1 Bilanz der Datenerhebung

Im Rahmen der Studie wurden 29 Patienten den notwendigen Untersuchungen zugeführt, und erhielten im Zeitraum von 1/1998 bis 12/2000 ein Magnetencephalogramm. In den Datensätzen von vier der untersuchten Patienten fand sich keine ausreichende interiktale epileptische Aktivität. Ein Datensatz war von einem Störimpuls überlagert und somit nicht auswertbar. Die Eltern eines Kindes verweigerten trotz vorherigem Einverständnis das notwendige MRT. Das MRT eines weiteren Kindes war durch Bewegungsartefakte nicht für die Analyse geeignet. Aus den epileptischen Entladungen eines weiteren Patienten ergab sich ein Dipol, der sich als ausschließlich radial orientiert erwies, so dass eine Fokussierung der Quelle mit Hilfe des magnetischen Signals nicht möglich war. Die Lokalisation erfolgte unter Verwendung einer Stromdichterechnung und wurde aufgrund der abweichenden Methodik aus der Endauswertung ausgelassen. Somit standen letztlich die Datensätze von 21 der gemessenen Patienten für die Analyse zur Verfügung.

5.1.2 Erzielte Rekonstruktionsgenauigkeit

Der Lokalisationsfehler gibt an, wie weit der ermittelte Signalursprung (hier: ermittelter kortikaler Ursprung fokaler epileptischer Aktivität) von der tatsächlichen Quelle entfernt sein kann. Die theoretische Messgenauigkeit der Messanordnung wurde in Abschnitt 4.2.5 eingehend beschrieben und auf höchstens 5 mm geschätzt. Die aus den gemittelten Datensätzen ermittelten SNR-Werte werden in Tabelle 15 dargestellt und ein gesamter mittlerer Lokalisationsfehler abgeschätzt.

Signal-Rausch-Abstand

Die epileptischen Spikes wurden in Intervallen von ± 500 ms um das Spike Maximum aus den kontinuierlichen Messdaten kopiert und mit Hilfe des Softwareprogrammes Brainstar® gemittelt (Abschnitt 4.2.4.1). So entstand für jeden Focus eine

Mittelungsdatei mit 1000 ms Signal. Dieses Signalintervall wurde mit dem Lokalisationsprogramm Curry® weiteranalysiert. Dabei wurde zu Beginn der ursprüngliche Signal-Rausch-Abstand der geladenen Daten ermittelt. Er gibt an, um welchen Faktor das gemessene Signal das magnetische Rauschen übersteigt, und stellt einen wesentlichen Einflussfaktor bezüglich der Güte der gesamten Rechnung und der Lokalisationsgenauigkeit dar.

Der Signal-Rausch-Abstand der verwendeten Mittelungsdateien ("SNR"), der tatsächliche Rauschwert ("Noise", angegeben in Femto Tesla, fT) und die dazugehörige Stärke des gemessenen magnetischen Feldes in fT (Mean Global Field Power, "MGFP") werden in Tabelle 15 dargestellt.

Mit Hilfe des Signal-Rausch-Abstandes lässt sich der Lokalisationsfehler schätzen (Pesola et al., 1999). In der unten dargestellten Tabelle 15 wird der Lokalisationsfehler anhand des ermittelten Signal-Rausch-Abstandes und der von Pesola/Tenner veröffentlichten Studienergebnissen abgeschätzt. Außerdem wird der verwendete Lokalisationsfehler angegeben. Diese Unterscheidung ist notwendig, da bei einem geschätztem Fehler von kleiner als 5 mm, unter Betrachtung der Genauigkeit der Messdurchführung, ein Fehler von 5 mm angenommen wurde. Es ergab sich ein mittlerer Lokalisationsfehler von 6,23 mm mit einer Standardabweichung von 2,51. Vergleicht man diesen Wert mit denen in methodischen Grundlagenarbeiten zur Genauigkeit von Dipollokalisierungen ermittelten Lokalisationsfehlern, ist der durchschnittliche Fehler als sehr gering einzuschätzen (Braun et al., 1997).

Güte der Rechnung

Die Güte der Rechnung wird durch den Wert der deviation veranschaulicht. Sie beschreibt die Abweichung des errechneten vom gemessenen magnetischen Feld. Aus dem gemittelten Signal der epileptischen Entladungen wurden 10 ms des spike-Anstiegs inklusive des Spike-Maximums für die Auswertung ausgewählt (cluster, siehe Abschnitt 4.2.4.3). Für jeden dieser Zeitpunkte wird eine deviation angegeben. Um die Güte der Rechnung repräsentativ darzustellen, wird für jeden verwendeten spike in Tabelle 15 der Wert der "best deviation" wiedergegeben.

Tabelle 15: Rauschwerte, Signal-Rausch-Abstand, Lokalisationsfehler und best deviation

Patient	Focus	Noise (fT)	SNR	max. MGFP(fT)	gesch. LF (mm)	verw. LF (mm)	best deviation
1	1	26,1	29,5	117	3,2	5	0,083
2	1	64,1	32,5	623	3,2	5	0,112
7	2	63,9	20	626	5	5	0,153
8	1	59,9	7,8	202	9	9	0,138
9	1	32	31,6	756	3,2	5	0,086
11	1	20,9	42,3	880	3,2	5	0,203
12	1	97,9	5,4	339	9	9	0,224
	2	79,8	6,4	428	9	9	0,217
	3	102,3	7,5	961	9	9	0,240
13	1	64,9	12	161	5	5	0,133
	2	58,5	17,9	1288	5	5	0,080
15	1	55,3	9,6	458	9	9	0,160
16	1	117,8	14,6	617	5	5	0,158
	2	50,1	26,1	1086	3,2	5	0,284
17	1	65,5	6,5	493	9	9	0,125
	2	127,1	4,4	670	11	11	0,113
	3	59,2	13,8	608	5	5	0,167
18	1	39,1	17,4	643	5	5	0,057
	2	99,1	5,5	384	9	9	0,198
20	1	56,8	26,6	2095	3,2	5	0,105
21	1	17,3	37,4	690	3,2	5	0,038
22	1	65,3	17,3	1643	5	5	0,207
	2	48,1	34,1	1994	3,2	5	0,049
	3	82,8	22,5	768	5	5	0,086
23	1	50,6	32,8	1544	3,2	5	0,079
	2	44,6	9,4	494	9	9	0,103
24	1	36,3	19,7	775	5	5	0,057
25	1	51,8	10,4	628	5	5	0,066
26	1	18,8	24,4	446	5	5	0,060
28	1	28	54	1645	3,2	5	0,064
29	1	20,6	56,4	1406	3,2	5	0,082
MW		58,26	21,15	845	5,59	6,23	0,128
STABW					2,51	1,98	0,065

best deviation= Abweichung des errechneten vom gemessenen Feld, gesch. LF= geschätzter Lokalisationsfehler, verw. LF= verwendeter Lokalisationsfehler, MGFP= Mean Global Field Power, mm= Millimeter, Noise= Rauschwerte, SNR= Signal-Rausch-Abstand, fT= femto Tesla

5.2 Spikelokalisationen

Von den 21 Patienten wiesen 14 unifokale und sieben multifokale epileptische Aktivität auf. Davon wiederum zeigte sich bei vier Patienten zwei eigenständige und bei drei Patienten drei eigenständige Foci. Von den 14 Kindern mit singulären Foci zeigten acht Patienten rechtsseitige und sechs Patienten linksseitige Aktivität. Bei den sieben Patienten mit multifokalen Entladungen wurden bei sechs Patienten bilaterale Foci festgestellt, bei einem Patienten ergaben sich zwei eigenständige linksseitige Foci. Die Verteilung der Foci bezüglich anatomischer Hirnregionen wird in den folgenden Grafiken veranschaulicht (Abbildung 10, Abbildung 11). Dabei wurde ein Focus, der sich zwischen zwei Hirnregionen befindet, jeweils zur Hälfte beiden Lobus zugeordnet. Es zeigt sich bei der Patientengruppe mit Sprachstörung über der linken Hemisphäre eine Häufung parietaler Foci, über der rechten Hemisphäre eine Kumulation limbischer und frontaler Herde. Bei den Patienten ohne Sprachstörung überwiegen über beiden Hirnhälften parietale Foci.

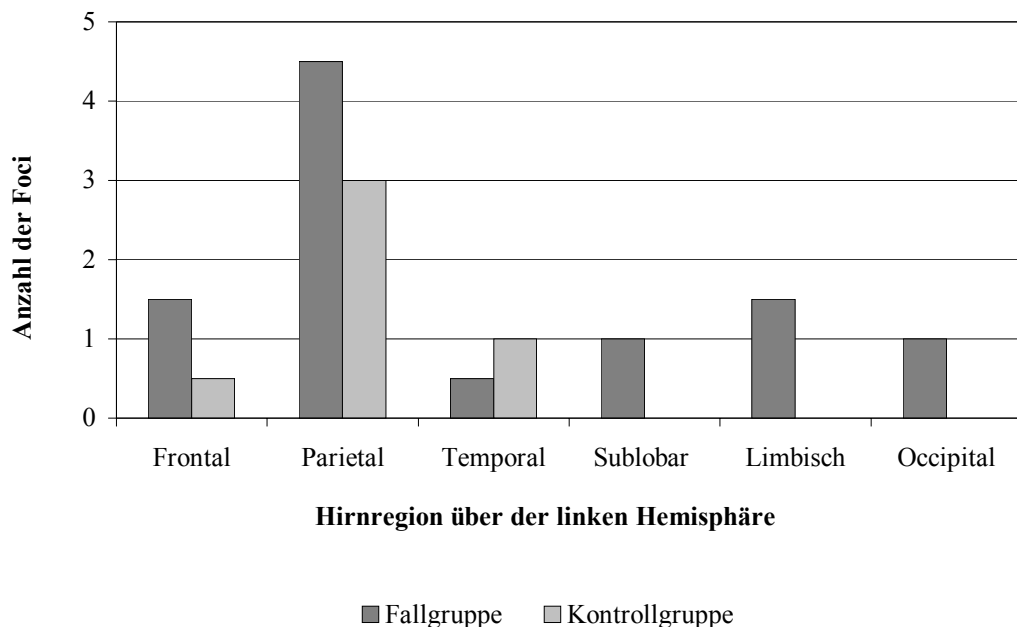


Abbildung 10: regionale Verteilung der epileptischen Foci aller Patienten (linke Hemisphäre; Foci mit Ausdehnung über zwei Gebiete gehen jeweils zur Hälfte in beide Regionen ein.)

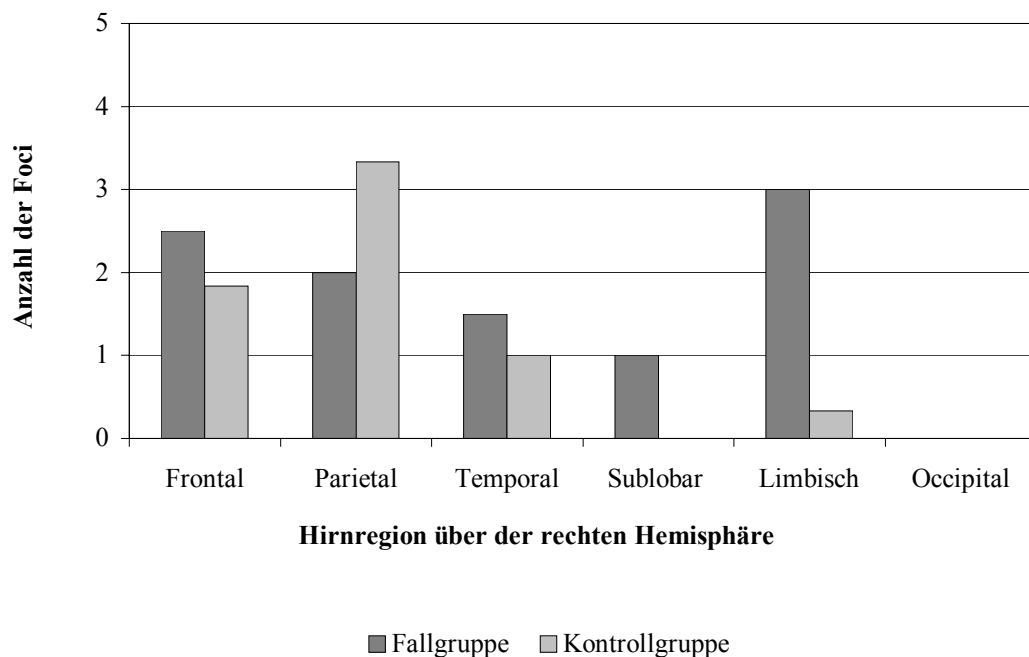


Abbildung 11: regionale Verteilung der epileptischen Foci aller Patienten (rechte Hemisphäre; Foci mit Ausdehnung über zwei Gebiete gehen jeweils zur Hälfte in beide Regionen ein.)

Mit dem verwendeten Softwareprogramm Curry® wurden die genauen Koordinaten der Foci ermittelt. Dabei wurden so genannte cluster von jeweils 10 ms des Spike Signals für die Rechnung verwendet. Die ermittelten Koordinaten der cluster wurden mit Hilfe der Talairach-Transformation der anatomischen Hirnregion in absteigender Hierarchie zugeordnet (siehe auch Abschnitt 4.2.4.4) Nachfolgend werden die ermittelten Ergebnisse für alle Foci der Patienten aufgeführt (Tabelle 16).

Tabelle 16: Lokalisationen der epileptischen Foci

Patient	Focus	HP	Lobus	Gyrus	BA
1	1	R	Par	Postcentral Gyrus	3
2	1	R	Par	Postcentral Gyrus	40
	1	R	Par	Inferior Parietal Lobule	40
7	1	R	Par	Postcentral Gyrus	2
8	1	R	Fron	Precentral Gyrus	6
	1	R	Fron	Precentral Gyrus	4
9	1	R	Par	Inferior Parietal Lobule	40
11	1	R	Temp	Supramarginal Gyrus	40
	1	R	Temp	Superior Temporal Gyrus	22

BA= Brodmann Areal, Fron= frontal, L= links, Lim= limbisch, Occ= occipital, Par= parietal, R= rechts, Temp= temporal, Sublob= sublobär

Fortsetzung Tabelle 16

Patient	Focus	HP	Lobus	Gyrus	BA
12	3	L	Lim	Cingulate Gyrus	32
	3	L	Fron	Middle Frontal Gyrus	9
	1	R	Lim	Cingulate Gyrus	32
	2	R	Fron	Inferior Frontal Gyrus	47
	2	R	Sublob	Insula	13
13	1	L	Temp	Superior Temporal Gyrus	13
	1	L	Temp	Superior Temporal Gyrus	22
15	1	L	Fron	Superior Frontal Gyrus	10
	1	L	Fron	Superior Frontal Gyrus	8
	1	L	Fron	Middle Frontal Gyrus	9
16	1	L	Par	Postcentral Gyrus	2
	2	R	Par	Postcentral Gyrus	2
17	1	R	Lim	Posterior Cingulate	29
	3	L	Temp	Middle Temporal Gyrus	39
	3	L	Temp	Superior Temporal Gyrus	39
	3	L	Par	Angular Gyrus	39
	2	R	Temp	Superior Temporal Gyrus	22
	2	R	Sublob	Insula	13
	2	R	Temp	Sub-Gyral	29
18	1	R	Par	Postcentral Gyrus	3
	2	L	Fron	Precentral Gyrus	6
20	1	L	Par	Inferior Parietal Lobule	40
21	1	L	Lim	Posterior Cingulate	30
22	1	R	Fron	Inferior Frontal Gyrus	9
	1	R	Fron	Precentral Gyrus	44
	1	R	Fron	Inferior Frontal Gyrus	44
	2	R	Lim	Cingulate Gyrus	31
	3	L	Sublob	Insula	13
23	1	L	Par	Inferior Parietal Lobule	40
	2	R	Fron	Precentral Gyrus	4
	2	R	Par	Postcentral Gyrus	3
	2	R	Lim	Cingulate Gyrus	31
24	1	L	Occ	Precuneus	18
	1	L	Occ	Cuneus	18
25	1	L	Par	Precuneus	7
	1	L	Par	Superior Parietal Lobule	7
26	1	L	Par	Inferior Parietal Lobule	40
28	1	R	Temp	Transverse Temporal Gyrus	41
29	1	R	Fron	Precentral Gyrus	4

BA= Brodmann Areal, Fron= frontal, L= links, Lim= limbisch, Occ= occipital, Par= parietal, R= rechts, Temp= temporal, Sublob= sublobär

5.3 Analyse der Psychologischen Befunde und Gruppenzuteilung

5.3.1 Ergebnisse der psychologischen Begutachtung

Wie in Abschnitt 4.1.3 dargestellt, wurden bei allen Patienten eine standardisierte Testung des IQ und ein verbales Fachgutachten bezüglich der sprachlichen Fähigkeiten aufgestellt. Danach wurden die Patienten der Fall- oder Kontrollgruppe zugeteilt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 17 und Tabelle 18 zusammengefasst dargestellt. Demnach setzte sich die Fallgruppe aus zwölf Patienten mit verschiedenen Ausprägungen von Sprachstörungen zusammen, die Kontrollgruppe aus neun Patienten ohne feststellbare Sprachstörung.

Tabelle 17: psychologische Befunde der Patienten der Fallgruppe

Patient	G.	Alter	IQ	Test	Art der SPS	Befundung der SPS		
						WV (rez.)	WF (rez.)	A (expr.)
1	m	5 J, 346 T	71	K-ABC (HAWIK)	rezeptiv	0	1	0
11	w	4J 137T	94	K-ABC	gemischt	0	1	1
12	m	7J 63T	78	KRAMER	expressiv	0	0	1
15	w	11J 225T	68	K-ABC	rezeptiv	1	0	0
16	w	5J 126T	104	HAWIWA	gemischt	1	0	1
17	m	8J 307T	63	K-ABC	gemischt	1	0	1
20	m	4J 208T	106	K-ABC (HAWIWA; KR)	expressiv	0	0	1
21	m	4J 312T	86	K-ABC (KRAMER)	gemischt	0	1	1
22	m	9J 239T	70	K-ABC	rezeptiv	1	1	0
24	m	5J 344T	89	K-ABC	expressiv	0	0	1
25	m	5J 241T	87	K-ABC	gemischt	0	1	1
29	w	11J 217T	94	HAWIK	rezeptiv	1	0	0

A= Artikulation, G= Geschlecht, m= männlich, SPS= Sprachstörung, rez.= rezeptiv, expr.= expressiv, w= weiblich, WV = Wortverständnis, WF= Wortfindung, 1= vorhanden, 0 = nicht vorhanden

Insgesamt befanden sich unter den Patienten der Fallgruppe drei Patienten mit ausschließlich expressiver Sprachstörung, d. h. Schwierigkeiten in der Artikulation und im Sprachfluss; weiterhin vier Patienten mit ausschließlich rezeptiver Sprachstörung, d.h. Problemen der „internen“ Sprachbearbeitung, wie Wortverständnis und Wortfindung. Fünf Kinder wiesen eine gemischte Sprachstörung mit sowohl expressiver als auch rezeptiver Komponente auf. Die Patienten der Kontrollgruppe wiesen hinsichtlich ihrer verbalen Fähigkeiten keine pathologischen Befunde auf. Die jeweils verwendeten Tests und die ermittelten IQ-Werte sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: psychologische Befunde der Patienten der Kontrollgruppe

Patient	G.	Alter	IQ	Test	Art der SPS
2	m	6J 37 T	109	HAWIWA	keine
7	w	8J 257 T	106	HAWIK	keine
8	w	9J 213 T	101	K-ABC	keine
9	m	8J 338 T	111	K-ABC	keine
13	m	6J 133T	93	K-ABC	keine
18	m	10J 272T	96	K-ABC	keine
23	m	5J 317T	75	K-ABC (HAWIWA)	keine
26	m	7J 211T	121	K-ABC (HAWIK)	keine
28	m	9J 80T	116	HAWIK	keine

G= Geschlecht, IQ= Intelligenzquotient, m= männlich, SPS= Sprachstörung, w= weiblich,

Um die Gruppenhomogenität bezüglich der intellektuellen Fähigkeiten besser zu veranschaulichen, wurde der IQ- Wert von Fall- und Kontrollgruppe verglichen (Abbildung 12). Die Einteilung nach den IQ-Testwert-Ergebnissen in drei Gruppen erfolgte dabei nach den Empfehlungen des testdurchführenden Psychologen und basiert auf psychologischen Standards. Insgesamt befanden sich in der Gruppe mit IQ-Testwerten unter 85 Punkten sechs Patienten, in der Gruppe mit Werten zwischen 85 und 115 Punkten 13 Patienten und in der Gruppe mit Testwerten von mehr als 115 Punkten zwei Patienten. Aus Abbildung 12 ist ersichtlich, dass die Fallgruppe mehr Patienten mit unterdurchschnittlichem Leistungsniveau enthielt.

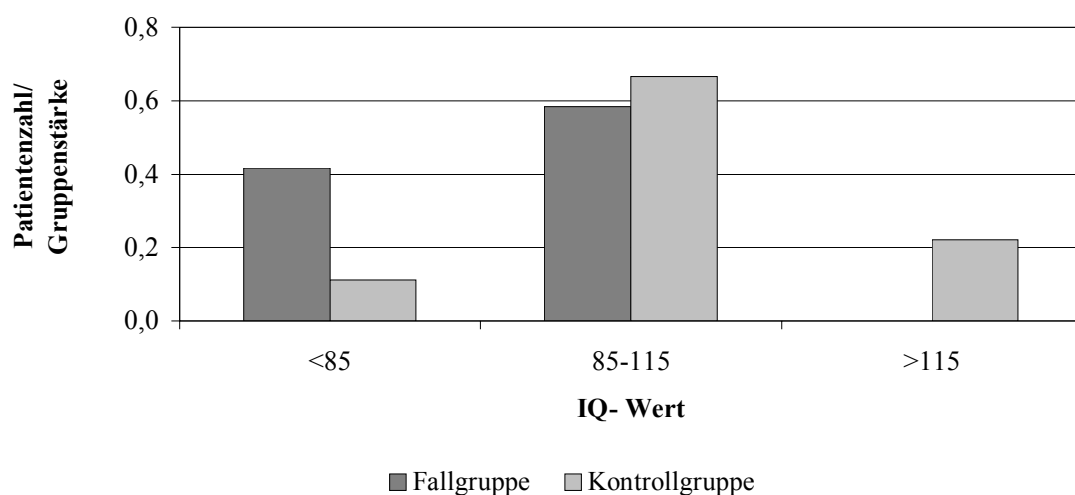


Abbildung 12: Vergleich der Leistungsvoraussetzungen zwischen den Gruppen

5.3.2 Leistungsniveau im Vergleich zu Entladungsfrequenz und Krankheitsdauer

Zur Diskussion der in den nachfolgenden Abschnitten dargestellten Ergebnisse wurden in den Abbildung 13 und Abbildung 14 das allgemeine Leistungsniveau aller Patienten mit der Häufigkeit der epileptischen Entladungen und der Krankheitsdauer verglichen. In Abbildung 13 wird untersucht, ob häufige fokale epileptische Entladungen das allgemeine Intelligenzniveau mindern. Bei Patienten mit multifokaler epileptischer Aktivität wurde der Focus mit der höchsten Spikefrequenz einbezogen. Es wurde stellvertretend für die Anzahl der Entladungen im Allgemeinen die Spikeanzahl während der Messung verwendet. Da diese Annahme jedoch nur unter Vorbehalt getroffen werden kann (individuelle Schwankungen der Spikefrequenz in Abhängigkeit von der Vigilanz), müssen sicherlich Einschränkungen in der Interpretation gemacht werden. Eine klare Abhängigkeit der untersuchten Items sollte aber erkennbar sein. Abbildung 13 verdeutlicht, dass diesbezüglich innerhalb der Studienpopulation kein Zusammenhang gefunden werden konnte.

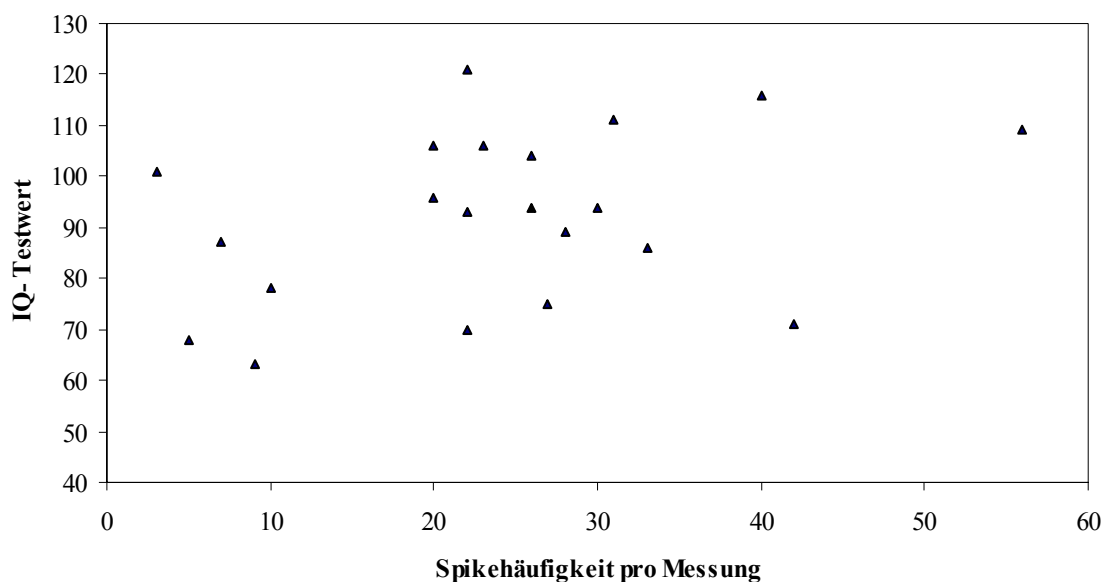


Abbildung 13: Vergleich des Leistungsniveaus zur Spikefrequenz

Da der statistisch ermittelte Betrag des Spearmanschen Korrelationskoeffizienten kleiner als 0,3 ist (0,297) und sich als nicht signifikant darstellt, wurde belegt, dass sich hier kein Zusammenhang ergab.

In Abbildung 14 sollte untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen allgemeinem Intelligenzniveau und Krankheitsdauer bei fokalem epileptischen Geschehen besteht. Die Krankheitsdauer wurde hierbei definiert als der Zeitraum zwischen erstem epileptischen Anfall oder dem ersten EEG mit fokaler epileptischer Aktivität und der durchgeführten Messung. Es ist erkennbar, dass innerhalb der Studienpopulation die Kinder mit langem Krankheitsverlauf eher ein unterdurchschnittliches Leistungsniveau aufwiesen.

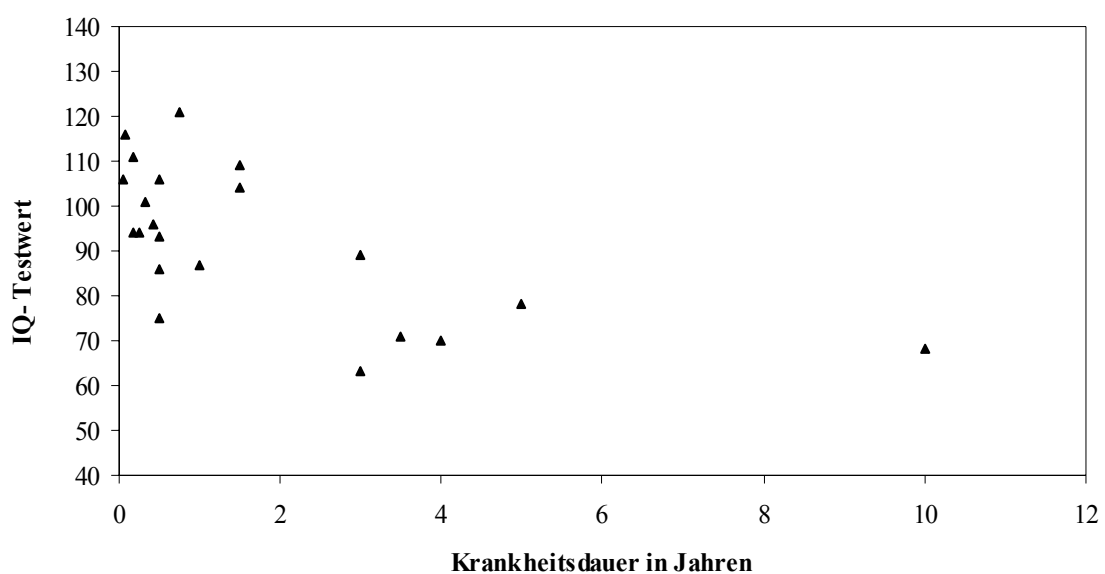


Abbildung 14: Vergleich des Leistungsniveaus zur Krankheitsdauer

Zur statistischen Überprüfung des dargestellten Zusammenhanges wurde der Spearmansche Korrelationskoeffizient errechnet und beträgt $-0,638$. Die Korrelation ist auf dem $0,01$ Niveau signifikant (zweiseitig). Es handelt sich daher um einen Zusammenhang mittlerer Stärke. Zur Ermittlung der zugrundeliegenden Funktion wurde eine Kurvenanpassung durchgeführt und ergab auf gleichem Signifikanzniveau die beste Angleichung an eine quadratische Funktion mit einem Bestimmtheitsmaß von $0,487$.

5.4 Topische Beziehungen zwischen Foci und kortikalen Spracharealen

5.4.1 Untersuchung der Fallgruppe

Berücksichtigung der Art der Sprachstörung bei der modellspezifischen Analyse

Die Fallgruppe bestand aus 12 Patienten mit verschiedenen Ausprägungen von Sprachstörungen. Die Lokalisationen der epileptischen Foci aller Patienten wurden den Brodmann Arealen zugeordnet und dann mit den Sprachmodellen, die in Abschnitt 4.3 vorgestellt wurden, abgeglichen. Die Auswertung der Fallgruppe erfolgte unter Berücksichtigung der Art der aufgetretenen Sprachstörung, d. h. ein Focus eines Patienten mit expressiver Sprachstörung wurde nur als positiv gewertet, wenn sich dieser innerhalb eines Brodmann Areals mit expressiver Sprachfunktion befand. Befand sich der Focus jedoch innerhalb einer Region mit rezeptiver Sprachfunktion, so wurde dieser als negativ bewertet. Lediglich bei Patienten mit einer gemischten Sprachstörung gingen alle Areale des betreffenden Modells in die Auswertung ein.

Auswertung nach dem Klassischen Sprachmodell

Bei der Analyse der erhobenen Daten der Fallgruppe nach dem Klassischen Sprachmodell zeigte sich, dass nur ein epileptischer Focus in einem sprachrelevanten Brodmann Arealen lokalisierte. In Tabelle 19 werden alle Patienten mit Sprachstörung aufgeführt und nach der Art der Sprachstörung gruppiert (Spalten). Der Patienten-Nummer wurde jeweils angefügt, wie viele der Foci des Patienten in bzw. nicht in den Spracharealen des verwendeten Modells lokalisierten.

Tabelle 19: Fallgruppe, Auswertung nach dem Klassischen Modell

Patientengruppen	Art der Sprachstörung		
	rezeptiv	gemischt	expressiv
Patienten mit Focus im SPA (Focus im SPA/Gesamtzahl Foci des Patienten)		17 (1/3)	
	1 (1)	11 (1)	12 (3)
Patienten mit Focus nicht im zugehörigem SPA (Gesamtzahl Foci des Patienten)	15 (1)	16 (2)	20 (1)
	22 (3)	21 (1)	24 (1)
	29 (1)	25 (1)	

SPA= Sprachareal

In Tabelle 20 werden vergleichend alle Foci, alle Foci im Sprachareal und die Patientenzahlen der von einer Sprachstörung betroffenen Kinder dargestellt.

Tabelle 20: Fallgruppe, Auswertung nach dem Klassischen Modell

untersuchte Menge	Art der Sprachstörung		
	rezeptiv	gemischt	expressiv
Gesamtzahl Foci	6	8	5
Gesamtzahl Foci im SPA	0	1	0
Gesamtzahl Patienten Fallgruppe	4	5	3
Gesamtzahl Patienten mit mind. 1 Focus im SPA	0	1	0

SPA= Sprachareal

Auswertung nach dem Erweiterten Sprachmodell

Bei der Analyse der Fallgruppe mit Hilfe des Erweiterten Modells zeigte sich eine geringe Zunahme der Patienten mit in Spracharealen lokalisierten Foci. Insgesamt lokalisierten bei dieser Analyse drei Foci von jeweils verschiedenen Patienten in sprachrelevanten Hirnarealen. In Tabelle 21 wurden die Patienten nach der Art ihrer Sprachstörung aufgeführt.

Tabelle 21: Fallgruppe, Auswertung nach dem Erweiterten Modell

Patientengruppen	Art der Sprachstörung		
	rezeptiv	gemischt	expressiv
Patienten mit Focus im SPA (Focus im SPA/ Gesamtzahl Foci des Patienten)	22 (1/3)	17 (1/3)	12 (1/3)
Patienten mit Focus nicht im zugehörigem SPA (Gesamtzahl Foci des Patienten)	1 (1) 15 (1) 29 (1)	11 (1) 16 (2) 21 (1) 25 (1)	20 (1) 24 (1)

SPA= Sprachareal

Tabelle 22 stellt wiederum vergleichend alle Foci, alle Foci im Sprachareal und die Patientenzahlen der von einer Sprachstörung betroffenen Kinder dar. Es ist ersichtlich, dass jeweils ein Patient mit rezeptiver, expressiver und gemischter Sprachstörung fokale Entladungen in kortikalen Sprachzentren aufwies.

Tabelle 22: Fallgruppe, Auswertung nach dem Erweiterten Modell

untersuchte Menge	Art der Sprachstörung		
	rezeptiv	gemischt	expressiv
Gesamtzahl Foci	6	8	5
Gesamtzahl Foci im SPA	1	1	1
Gesamtzahl Patienten Fallgruppe	4	5	3
Gesamtzahl Patienten mit mind. 1 Focus im SPA	1	1	1

SPA= Sprachareal

Auswertung nach dem Aktualisierten Sprachmodell

Bei der Auswertung mit dem Aktualisierten Sprachmodell befand sich bei der Mehrzahl der Patienten mindestens ein epileptischer Focus in einem der Sprachareale (Tabelle 23). Es lokalisierten neun Foci von sieben Patienten in den betreffenden Spracharealen. Von fünf Patienten mit Sprachstörungen befand sich auch nach diesem Modell kein Focus in sprachbeteiligten Kortexarealen.

Tabelle 23: Fallgruppe, Auswertung nach dem Aktualisierten Modell

Patientengruppen	Art der Sprachstörung		
	rezeptiv	gemischt	expressiv
Patienten mit Focus im SPA	15 (1/1)	11 (1/1)	12 (1/3)
(Focus im SPA/ Gesamtzahl Foci des Patienten)	22 (2/3)	17 (2/3)	
	29 (1/1)	21 (1/1)	
Patienten mit Focus nicht im zugehörigem SPA	1 (1)	16 (2)	20 (1)
(Gesamtzahl Foci des Patienten)		25 (1)	24 (1)

SPA= Sprachareal

Tabelle 24 stellt wiederum vergleichend alle Foci, alle Foci im Sprachareal und die Patientenzahlen der von einer Sprachstörung betroffenen Kinder nach der Analyse mit dem Aktualisierten Sprachmodell dar.

Tabelle 24: Fallgruppe, Auswertung nach dem Aktualisierten Modell

untersuchte Menge	Art der Sprachstörung		
	rezeptiv	gemischt	expressiv
Gesamtzahl Foci	6	8	5
Gesamtzahl Foci im SPA	4	4	1
Gesamtzahl Patienten Fallgruppe	4	5	3
Gesamtzahl Patienten mit mind. 1 Focus im SPA	3	3	1

SPA= Sprachareal

5.4.1 Untersuchung der Kontrollgruppe

Bei der Bewertung der Kontrollgruppe wurden sowohl expressive als auch rezeptive Sprachareale in die Analyse einbezogen. Untersucht man die Patienten der Kontrollgruppe hinsichtlich der Lokalisationen ihrer Foci, ergab sich ein der Fallgruppe ähnliches Verteilungsmuster. In Tabelle 25 sind die Ergebnisse bezüglich der drei verwendeten Sprachmodelle dargestellt. Nach dem Klassischen Modell lokalisierten daher drei Foci verschiedener Patienten in Spracharealen; bei einer

Gesamtgruppenstärke von neun Kindern ohne Sprachstörungen. Bei der Analyse nach dem Aktualisierten Modell hingegen befanden sich insgesamt neun Foci von sechs Patienten ohne Sprachaffektion in sprachbeteiligten Hirnarealen.

Tabelle 25: Auswertung der Kontrollgruppe, (Einzelbetrachtung der Foci)

Patientengruppen	Sprachmodelle		
	Klassisches Modell	Erweitertes Modell	Aktualisiertes Modell
Patient mit Focus im SPA (Focus im SPA/ Gesamtzahl Foci des Patienten)	13 (1/1)	13 (1/1)	8 (1/1)
	23 (1/2)	18 (1/2)	13 (1/1)
	26 (1/1)	23 (1/2)	18 (1/2)
		26 (1/1)	23 (2/2)
			26 (1/1)
Patienten mit Focus nicht im zugehörigem SPA (Gesamtzahl Foci des Patienten)			28 (1/1)
	2 (1)	2 (1)	2 (1)
	7 (1)	7 (1)	7 (1)
	8 (1)	8 (1)	9 (1)
	9 (1)	9 (1)	
	18 (2)	28 (1)	
	28 (1)		

SPA= Sprachareal

In Tabelle 26 wurden vergleichend alle Foci, alle Foci im Sprachareal und die Patientenzahlen der sprachunauffälligen Kinder nach den verschiedenen Sprachmodellen aufgeführt.

Tabelle 26: Auswertung der Kontrollgruppe nach Sprachmodellen

Patientengruppen	Sprachmodelle		
	Klassisches Modell	Erweitertes Modell	Aktualisiertes Modell
Gesamtzahl Foci	11	11	11
Gesamtzahl Foci im SPA	3	4	7
Gesamtzahl Patienten Fallgruppe	9	9	9
Gesamtzahl Patienten mit mind. 1 Focus im SPA	3	4	6

SPA= Sprachareal

5.4.3 Gruppenvergleich

Beim Vergleich der Patienten mit Sprachstörung mit denen ohne Sprachstörung hinsichtlich der Zuordnung ihres epileptischen Focus zu den sprachrelevanten Hirnarealen ergab sich folgendes Bild (Tabelle 27, Abbildung 15). Es zeigte sich, dass mit zunehmender Aktualität des Sprachmodells mehr Foci innerhalb eines der kortikalen Sprachareale lagen. Nach dem Aktualisierten Modell befanden sich sowohl bei der Mehrzahl der Patienten der Fall-, als auch der Kontrollgruppe mindestens ein epileptischer Herd innerhalb eines Brodmann Areals mit Sprachfunktion. Nach den älteren Sprachmodellen lokalisierten sogar deutlich mehr Patienten der Kontrollgruppe innerhalb der Sprachareale. Nach dieser Berechnung konnte kein Zusammenhang dahingehend festgestellt werden, dass ein epileptischer Herd innerhalb eines kortikalen Sprachareals eine Störung des Sprachvermögens hervorruft.

Tabelle 27: Vergleich Fallgruppe und Kontrollgruppe nach Sprachmodellen

Patientengruppen	Klassisches Modell	Erweitertes Modell	Aktualisiertes Modell
Patienten der Fallgruppe, mind. 1 Focus im SPA	1	3	7
Gesamtzahl Patienten Fallgruppe	12	12	12
Patienten der Kontrollgruppe, mind. 1 Focus im SPA	3	4	6
Gesamtzahl Patienten Kontrollgruppe	9	9	9

SPA= Sprachareal

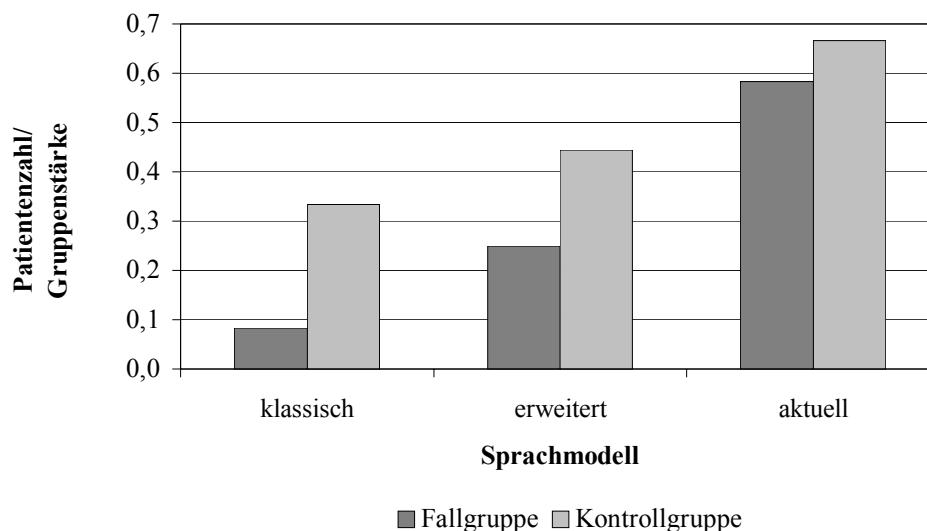


Abbildung 15: Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe nach Sprachmodellen (Betrachtung aller Patienten mit mindestens einem Focus in den jeweiligen Spracharealen)

Diese Beobachtungen wurden wie folgt statistisch überprüft. Zu jedem Sprachmodell wurden Kreuztabellen (Fälle und Kontrollen/Auftreten einer Sprachstörung und keine Sprachstörung) erstellt. Mit dem Chi-Quadrat-Test auf exakte Signifikanz (zweiseitig) wurde überprüft, ob sich zwischen den Stichproben signifikante Unterschiede darstellten. In Tabelle 28 sind die ermittelten p-Werte aufgeführt. Diese bestätigen, dass sich zwischen der Fall- und Kontrollgruppe statistisch keine Unterschiede nachweisen liessen.

Tabelle 28: statistische Überprüfung auf Gruppenunterschiede nach Sprachmodellen

Chi-Quadrat-Test nach Pearson	Klassisches Modell	Erweitertes Modell	Aktualisiertes Modell
Exakte Signifikanz (zweiseitig)	p = 0,272	p = 0,642	p = 1,0

5.5 Gruppenvergleich bezüglich der Spikehäufigkeit

Da sich beim Vergleich der Lokalisationen keine signifikanten Gruppenunterschiede ergaben, wurde untersucht, ob die Häufigkeit der Entladungen für die Ausbildung einer Sprachstörung von Bedeutung sein könnte. Dabei wurde die Frequenz der epileptischen Aktivität während der Untersuchung stellvertretend für die Häufigkeit der Entladungen im Allgemeinen verwendet. Da dieser Zusammenhang jedoch nur unter Vorbehalt der Realität entspricht, müssen sicherlich Einschränkungen in der Interpretation gemacht werden. Trotzdem sollte bei einem eindeutigen Zusammenhang ein deutlicher Trend der Ergebnisse feststellbar sein. Bei der Analyse wurden die Daten der Patienten verwendet, bei denen sich mindestens ein Focus in einem der Sprachareale des Aktualisierten Sprachmodells befand. Dabei ist anzumerken, dass bei der Berechnung eines Patienten mit mehreren Foci innerhalb der kortikalen Sprachareale nur der aktivste in die Auswertung einging. Die Anzahl der Mittelungen (Averages) entspricht der Anzahl der Entladungen während einer Messung.

In Tabelle 29 ist aufgezeigt, dass kein repräsentativer Unterschied zwischen Fallgruppe und Kontrollgruppe gefunden werden konnte. Die statistische Überprüfung auf Stichprobenunterschiede mit dem exakten Mann-Whitney-Test ergibt einen p-Wert von 0,945 und unterstreicht damit, dass innerhalb dieser Untersuchung kein Zusammenhang zwischen Spikehäufigkeit und Auftreten einer Sprachstörung gefunden werden konnte.

Tabelle 29: Gruppenvergleich in Bezug zur Spikefrequenz

Fallgruppe		Kontrollgruppe	
Patient/Focus	Averages	Patient/Focus	Averages
11/1	26	8/1	3
12/3	10	13/1	18
15/1	5	18/2	5
17/3	4	23/1	27
21/1	33	26/1	22
22/1	22	28/1	40
29/1	30		
MW	18,57		19,17
STABW	12,08		13,91

Averages= Anzahl der gemittelten Entladungen, MW= Mittelwert, STABW= Standardabweichung

5.6 Gruppenvergleich bezüglich der Krankheitsdauer

In den hier dargestellten Berechnungen wurden die Patienten, deren epileptische Herde sich in kortikalen Spracharealen (nach dem Aktualisierten Sprachmodell) befanden, hinsichtlich ihrer Krankheitsdauer untersucht. Dabei wurde bei multiplen Foci hier nur der aktivere einbezogen. Als Krankheitsbeginn wurde dabei die Erstmanifestation eines epileptischen Symptoms (z. B. der erste epileptische Anfall) oder der erste pathologische EEG-Befund mit fokalen Entladungen gewertet. Im Vergleich zwischen der Gruppe mit Sprachstörungen und der Kontrollgruppe zeigte sich ein deutlicher Unterschied dahingehend, dass Patienten mit Sprachstörungen im Durchschnitt eine wesentlich längere Krankheitsdauer aufwiesen (Tabelle 30, Tabelle 31).

Tabelle 30: Fallgruppe: Krankheitsdauer der Patienten mit Focus in den SPA

Patient	Focus	KH-Dauer	KH-Dauer (in Jahren)
11	11/1	2 M	0,17
12	12/3	5 J	5,00
15	15/1	10 J	10,00
17	17/3	3 J	3,00
21	21/1	6 M	0,5
22	22/1	4 J	4,00
29	29/1	3 M	0,25
MW			3,27
STABW			3,54

SPA= Sprachareale, J= Jahre, KH= Krankheits-, M= Monate, MW= Mittelwert, STABW= Standardabweichung

Tabelle 31: Kontrollgruppe: Krankheitsdauer der Patienten mit Focus in den SPA

Patient	Focus	KH-Dauer	KH-Dauer (in Jahren)
8	8/1	4 M	0,33
13	13/1	6 M	0,50
18	18/2	5 M	0,42
23	23/1	6 M	0,50
26	26/1	9 M	0,75
28	28/1	1 M	0,08
MW			0,43
STABW			0,22

SPA= Sprachareale, J= Jahre, KH= Krankheits-, M= Monate, MW= Mittelwert, STABW= Standardabweichung

Zur statistischen Überprüfung wurde der exakte Mann-Whitney-Test durchgeführt. Der beobachtete Unterschied erwies sich bei einem ermittelten p-Wert von 0,234 jedoch als nicht signifikant.

6 DISKUSSION

6.1 Zusammenfassung und Wertung der Ergebnisse

6.1.1 Zusammenhang zwischen Dipollokalisationen und Sprachstörung

In Abschnitt 5.4 wurden die ermittelten Lokalisationen der epileptischen Foci anhand der drei vorgestellten Sprachmodelle analysiert. Vergleicht man die Entladungsursprünge der Patienten ohne Sprachstörung mit den Patienten, die an einer Sprachstörung leiden, konnte nach keinem Sprachmodell ein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Das besagt, dass innerhalb der Studienpopulation bei den Kindern mit Sprachstörung keine Häufung von Foci auftrat, die in den Spracharealen lokalisiert waren. Die in der Einführung aufgestellte Hypothese wurde daher durch die Studienergebnisse nicht bestätigt.

Wie in Kapitel 1 erläutert wurde, sind bisher keine veröffentlichten Studien bekannt, deren methodischer Ansatz wie bei der vorliegenden Arbeit auf klinisch-symptomatischer Ebene liegt, d. h. Untersuchung von Patienten mit den Symptomen einer Sprachstörung und dem Befund einer fokalen Epilepsie. Gross-Selbeck et al. untersuchten erstmalig die Korrelation zwischen neuropsychologischen Defiziten und den EEG-Veränderungen bei Kindern mit fokalen Epilepsien und deren Verlauf nach Therapiebeginn. Die Ergebnisse, die die dargestellten Studienergebnisse unterstützen, wurden auf der Tagung der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie 2002 erstmalig vorgestellt. Dabei wurde letztendlich kein typisches Muster eines Entwicklungsdefizits für diese Patienten festgestellt. Vielmehr zeigte sich, dass die Verläufe der Patienten sehr unterschiedlich waren und keine einfachen Korrelationen zuließen. Bei Kindern mit normaler intellektueller Leistungsfähigkeit zu Beginn der Erkrankung entwickelten sich teilweise keine Einschränkungen nach Therapiebeginn, während sich bei anderen Kindern im Langzeitverlauf jedoch erhebliche Einbußen fanden. Hatten die Kinder schon von Anfang an eine deutliche Entwicklungsstörung,

bestand trotz EEG-Sanierung wenig Aussicht auf Besserung der mentalen Leistungsfähigkeit (Gross-Selbeck et al., 2003). Die Überlegung, dass der Focus direkt die Entwicklungsstörung hervorruft, bleibt demnach zweifelhaft.

Die nachfolgend erwähnten Studien beziehen sich zumeist auf Patienten mit Landau-Kleffner-Syndrom. Bei diesem Syndrom gehören temporale oder temporoparietal lokalisierte Entladungen und Sprachstörungen zu den diagnostischen Charakteristika. Daher ist eine Lokalisation der epileptischen Quelle in perisylvischen Arealen hochwahrscheinlich. Ein kausaler Zusammenhang (fokale Epilepsie führt zu funktionellen kortikalen Störungen im Herdbereich) zwischen den Symptomen liegt bei diesen Patienten nahe. Da Sprachstörungen jedoch auch im Zusammenhang mit anderen Formen von Partialepilepsien vorkommen können, stellt sich die Frage, ob sich bei den betroffenen Patienten der Focus ebenfalls in sprachrelevanten Hirnrindenbereichen befindet. Diese Überlegungen führten zur Verwendung des vorgestellten “offeneren” Ansatzes der Studie auf klinisch-symptomatischer Ebene.

Nachfolgend sollen auch die Ergebnisse dieser verwandten Studien kurz aufgeführt werden. Im Jahre 2000 wurde von Sobel et al. eine Studie zur Lokalisation epileptischer Foci bei Patienten mit Landau-Kleffner-Syndrom durchgeführt (Sobel et al., 2000). Innerhalb der Studienpopulation von 19 Patienten wurden nur in 13 Fällen perisylvische Herde lokalisiert, bei sechs Patienten fanden sich entweder keine (2 Patienten) oder non-sylvische spikes (4 Patienten). Es konnte daher ebenfalls kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Aphasie und der Lokalisation der epileptischen Entladungen hergestellt werden. Andere Studien, die diagnostizierte Landau-Kleffner-Patienten untersuchten, fanden ausschließlich perisylvische spikes oder spikes innerhalb anderer klassischer kortikaler Sprachareale (Lewine, 1997; Paetau et al., 1999).

Nach der in der vorliegenden Arbeit angewandten Methodik konnte kein Unterschied zwischen den Focuslokalisationen der sprachauffälligen gegenüber den sprachunauffälligen Patienten gefunden werden. Verschiedene Ursachen können dafür begründend in Betracht gezogen werden:

1. Die aufgestellte Hypothese ist prinzipiell richtig, aber folgende Fehler führten zur Verzerrung der Ergebnisse:

- Die verwendeten Sprachmodelle spiegeln die reale kortikale Sprachverarbeitung nur unzureichend wider.
 - Der für die Sprachstörung verantwortliche epileptische Focus wurde während der Untersuchung nicht detektiert (“sampling error”).
 - Die Plastizität des Gehirns ermöglicht “Anpassungsvorgänge” und funktionellen Umbau der sprachbeteiligten Neuronenkreise, die aber individuell stark variieren.
2. Die aufgestellte Hypothese ist falsch. Folgende Theorie könnte das Ergebnis begründen:
- Die befundene Sprachstörung der Kinder ist nicht durch ihr epileptisches Krankheitsbild begründet.

Auf die angesprochenen Möglichkeiten soll nachfolgend genauer eingegangen werden.

Verwendete Sprachmodelle

Schon seit den ersten pathologisch-anatomischen Untersuchungen existieren verschiedene Auffassungen über den Ablauf der kortikalen Sprachverarbeitung und die beteiligten Hirnareale. Dabei stehen sich zwei Hauptströmungen gegenüber: Lokalisationistische Theorien vs. Holistische Theorien. Holistische Sprachmodelle gehen davon aus, dass nahezu der gesamte Kortex für die „fehlerfreie“ Sprachverarbeitung notwendig ist und dass sprachlich relevante Repräsentationen weit verteilt sind. Weiterhin sollen nach dieser Vorstellung die einzelnen Hirnareale eines Individuums äquipotentiell alle Teilfunktionen übernehmen können. Zu dieser Theorie gehört außerdem die Vorstellung, dass eine spezifische Funktion umso effizienter durchgeführt werden kann, je größer der beteiligte neuronale Pool ist (sog. neuronale „Massenaktionen“). Die lokalisationistischen Theorien gehen davon aus, dass es relativ invariante Lokalisationen von Sprachfunktionen über die Individuen hinweg gibt. Das bedeutet, dass Läsionen in spezifischen Bereichen bei allen Individuen dieselben Funktionen behindern. Diese Vorstellungen hatten sich in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts aus den Ideen von Broca und Wernicke entwickelt. Die modernen Methoden und Aktivierungsstudien haben zur Modifizierung dieses Konzeptes geführt (Huber et al., 2000). Demnach sind nicht mehr eng umschriebene Zentren für bestimmte sprachliche Leistungen zuständig, sondern es findet eine synchronisierte neuronale

Aktivität zwischen den unterschiedlichen Hirnrindenbereichen und subkortikalen Kerngebieten und den Verbindungen dieser Bezirke in reziproker Weise statt. Außerdem sind wesentlich mehr Kortexareale als in den frühen Theorien in die Sprachverarbeitung involviert. Damit lässt sich erklären, warum eine Auswertung nach den älteren Modellen („Klassisches“ und „Erweitertes“ Modell) keinen Unterschied zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe nachweisen kann.

Probleme, die durch die Aufstellung und Verwendung eines Aktualisierten Sprachmodells entstehen, sind vor allem folgende: Die Vorstellungen zur Beteiligung verschiedenster Hirnbereiche an bestimmten sprachlichen Subfunktionen variieren erheblich. In nahezu jeder neueren Veröffentlichung, die in Abschnitt 3.2.4 aufgeführt wurde, finden sich Hypothesen zu den Funktionen der untersuchten Kortexareale. Schwierigkeiten entstehen vor allem dadurch, den Untersuchungsablauf so zu gestalten, dass eine Teilfunktion separiert und vergleichbar dargestellt wird. In vielen Veröffentlichungen wird auf methodische Probleme bei der Sprachforschung hingewiesen (Ackermann et al., 1997; Stowe et al., 1999). Weiterhin ergibt sich aus den in den letzten Jahren durchgeführten Studien eine erhebliche Fülle an beteiligten Hirnbereichen. Es bleibt letztlich kaum ein Brodmann Areal, das noch nicht mit Sprache in Verbindung gebracht wurde. Dadurch wird erklärbar, warum so viele falsch positive Ergebnisse (sprachunauffällige Patienten mit Focus in einem sprachassoziierten Brodmann Areal) in der Kontrollgruppe auftreten.

Sampling error

Viele der Patienten mit Partialepilepsien leiden unter multifokalen Störungen. Innerhalb der Studienpopulation wurden bei sieben von insgesamt 21 Kindern mehrere Foci beobachtet. Die Spikefrequenz der einzelnen Foci kann stark variieren. Es ist durchaus vorstellbar, dass einzelne Foci während der MEG-Untersuchung und der vorherigen EEG-Untersuchung nicht aktiv waren, und daher der Lokalisation entgingen. Diese Foci würden dann zu falsch negativen Ergebnissen innerhalb der Patientengruppe führen. Auch von Sobel wurde in einer Studie zu Patienten mit Landau-Kleffner-Syndrom diese Fehlerquelle in Betracht gezogen (Sobel et al., 2000). Weiterhin könnte die Ausbreitung der epileptischen Aktivität über sprachrelevante kortikale Regionen eine funktionelle Ablation bewirken. Diese Ausbreitung ist jedoch mit Hilfe der MEG nicht darstellbar, da im absteigenden Schenkel eines epileptischen Spikes und des weiteren

Erregungsverlaufes das geringe Signal-Rausch-Verhältnis eine exakte Lokalisation nicht zulässt. Eine Regression der epileptischen Aktivität, die ursprünglich die Sprachstörung bewirkte, selbst aber nicht mehr darstellbar ist, kann ebenfalls als mögliche Fehlerquelle betrachtet werden.

Plastizität des kindlichen Gehirns

Bei einer funktionellen Hirnschädigung im Kindesalter durch einen epileptischen Focus muss man davon ausgehen, dass Anpassungsvorgänge und eine kortikale „Umstrukturierung“ der Informationsverarbeitung stattfinden. Die Flexibilität dieser „Umstrukturierung“ ist individuell verschieden und vor allem vom Lebensalter abhängig. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer beträgt 7,5 Jahre, die durchschnittliche Krankheitsdauer 1,6 Jahre, wobei auch Patienten mit einer Krankheitsdauer von bis zu zehn Jahren involviert waren. Der Krankheitsbeginn ist daher bei einigen Patienten durchaus im Kleinkindesalter anzusetzen.

Untersuchungen zur Plastizität des kindlichen Gehirns bei fokalen Hirnschäden ergaben, dass die größte kortikale Anpassungsfähigkeit im Alter von 0 bis 6 Monaten gegeben ist. Bei einer frontalen Schädigung im Alter von 16 bis 31 Monaten, wo Kinder normalerweise einen Entwicklungssprung in Bezug auf Vokabular und Grammatik durchleben, entwickelt sich ein individuelles Defizit-Syndrom. Eine linkstemporale Schädigung im Alter von 1 bis 4 Jahren hat Ausfälle im expressiven Vokabular und Grammatik zur Folge. Insgesamt sind die Defizitsyndrome zwar hemisphärenspezifisch, aber weder mit einem lokalisationsgebundenem Sprachausfall im Erwachsenenalter, noch mit den Ausfällen im späteren Kindesalter vergleichbar. Bates argumentierte daher gegen eine angeborene kortikale Lokalisation sprachgebundener Funktionen. Er postulierte, dass es angeborene, bevorzugte Lokalisationen zur Informationsprozessierung im Gehirn gibt, die aber die Herausbildung alternativer Verarbeitungsmuster erlauben (Bates et al., 1997). Bates und Nass stellten fest, dass während des Spracherwerbs im Kleinkindesalter die Funktionsverteilung zwischen den beteiligten Kortexarealen dabei nicht konstant ist, sondern flexiblen Transformationen zu unterliegen scheint. Es findet ein so genannter „shift“ der Aufgabenverteilung zwischen den verschiedenen Hirnregionen statt. Diese Hypothese wurde beispielsweise dadurch bestätigt, dass die Schädigung der rechten Hemisphäre nur im Alter zwischen 10 und 17 Monaten mit späteren Einbußen im Wortschatzumfang einhergeht (Bates et

al., 1997; Nass & Devinsky, 1999). Diese Ergebnisse werden von ERP-Studien an gesunden Kindern bestätigt, die die zentrale Bedeutung der rechten Hemisphäre in diesem Zeitraum unterstreichen (Mills et al., 1997). Es muss daher festgestellt werden, dass Schädigungen der gleichen Lokalisation im Gehirn zu verschiedenen Zeitpunkten im Kleinkindesalter nicht zwangsläufig die gleichen Symptome hervorbringen. Insgesamt scheint das Lebensalter für die Möglichkeit der Herausbildung neuer kortikaler Verarbeitungswege nach einer Schädigung und der Effizienz der Sprachrestitution der ausschlaggebende Faktor zu sein. Dies wird auch durch eine Studie zur kortikalen Plastizität im Erwachsenenalter bestätigt, in der 55 Probanden motorischen Lernen untersucht wurden (Sawaki et al., 2003). Insbesondere bei Kindern ist daher von einer hohen kortikalen Flexibilität auszugehen.

Das neuronale Korrelat der Sprachrestitution nach einer Schädigung ist noch unklar. Die funktionelle Restitution kann durch Aktivierung vorher nicht genutzter oder inhibierter Neuronenverbindungen erfolgen. Untersuchungen am Erwachsenen nach einer Hirnschädigung lassen zwei grundlegende Möglichkeiten vermuten: Einerseits die Nutzung von ipsilateralen Spracharealen oder sprachlichen Assoziationsfeldern oder andererseits die Aktivierung kontralateraler homologer Areale (Mimura et al., 1998).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ausprägung einer Sprachstörung durch eine kortikale Struktur- oder Funktionsstörung im Kindesalter individuell verschieden und nur schwer vorhersehbar ist. Sie ist insbesondere vom Ausmaß der Schädigung und vom Lebensalter zum Krankheitsbeginn abhängig. Erschwerend kommt hinzu, dass ein epileptischer Focus nicht unmittelbar mit einer Strukturstörung vergleichbar ist. Die Ausfälle sind oft weitaus weniger schwerwiegend als die durch eine große Strukturschädigung hervorgerufenen Symptome (Simos et al., 2000). Funktionelle Schäden durch epileptische Entladungen sind gegebenenfalls von Spikefrequenz und der gesamten durchgemachten Entladungsdauer einer Neuronengruppe abhängig. Das wird beispielsweise dadurch bestärkt, dass von Deonna eine hohe Entladungsfrequenz und eine lange Entladungsdauer als ungünstige Prognosefaktoren bezüglich der Sprachrestitution bei Landau-Kleffner-Syndrom angeführt wurden (Deonna, 1991).

Die aufgeführten Einflussfaktoren könnten dazu geführt haben, dass ein Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe vermisst wird. Beispielsweise können sich in der

Kontrollgruppe Patienten befinden, die durch kortikale Umstrukturierung keine klinisch relevante Sprachstörung mehr aufweisen, oder dass sich bei Patienten innerhalb der Fallgruppe die Charakterisierung der sprachlichen Dysfunktion (rezeptiv oder expressiv) durch Anpassungsvorgänge geändert hat.

Kein Kausalzusammenhang zwischen Sprachstörung und epileptischer Aktivität

Der fehlende Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe bezüglich ihrer Focuslokalisation ließe sich auch dadurch begründen, dass die auftretende Sprachstörung und der Focus voneinander unabhängig bestehen. Die Assoziation einer fokalen Epilepsie mit einer Sprachstörung ist sehr häufig, bei manchen Syndromen sogar in den Diagnosekriterien enthalten (Abschnitt 3.1.2). Dieses Patientengut war Zielkriterium der durchgeführten Studie.

Bisher ist bei den Partialepilepsien im Kindesalter weder die Ursache für die Sprachstörung, noch die Ursache für die fokalen epileptischen Entladungen bekannt (Sobel et al., 2000). Eine ursächliche Beziehung wird jedoch von vielen Autoren angenommen. Morell postuliert im Falle des Landau-Kleffner Syndroms eine inadäquate Synaptogenese durch die repetitiven epileptischen Entladungen als Auslöser der Sprachstörung (Morrell et al., 1995). Eslava-Cobos & Mejia vermuten eine permanente Störung neuronaler Schaltkreise, die für höhere kortikale Funktionen, wie die Sprache unerlässlich sind (Eslava-Cobos & Mejia, 1997). Diese Hypothesen beruhen auf der Annahme, dass die Sprachstörung durch den epileptischen Herd bedingt ist und daher seine Lokalisation Hinweis auf das zu erwartende Defizit geben kann. Durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie kann diese Auffassung jedoch nicht belegt werden.

Sprachstörungen im Kindesalter sind ein sehr häufiger Befund. Die meisten Formen linguistischer Dysfunktion im Kindesalter beruhen jedoch auf einer allgemeinen Leistungsschwäche, die in einer augenscheinlichen Sprachstörung resultiert (Keating et al., 2001). In der vorliegenden Studie wurde versucht, die Patienten mit einer gegenüber dem allgemeinen Leistungsniveau unterentwickelten sprachlichen Schwäche zu extrahieren, um diese Vermischung zu minimieren (Abschnitt 4.1.3). Trotzdem kann es innerhalb der Patientengruppe solche mit isolierter sprachlicher Dysfunktion und davon unabhängiger fokaler Epilepsie geben, deren Focus sich nicht notwendigerweise in einem Sprachzentrum befindet.

Bei den Patienten mit von der Epilepsie unabhängigen Sprachstörung ist z. B. denkbar, dass beide Symptome Ausdruck einer vererblichen *mikrostrukturellen Störung* sind, die in einer neuronalen Dysfunktion mündet und sich in verschiedenen klinischen Symptomen (z. B. fokale Epilepsie und sprachliche Teilleistungsstörung) äußert. Diese Theorie wurde auch schon 1981 von Holmes in Bezug auf das Landau-Kleffner-Syndrom vertreten, der einräumte, dass Aphasie und Epilepsie Epiphänomene eines zugrunde liegenden pathologischen Prozesses sind (Holmes et al., 1981). Auch Billard betonte in einer Publikation zu CSWS-Patienten die Sonderstellung der Aphasie unter den neuropsychologischen Defiziten bei epileptischen Krankheitsbildern. Er betitelte einen „noch unbekannten Faktor“, der bei der Ausprägung der Sprachstörung von Bedeutung sei (Billard et al., 1990).

Weiterhin ist vorstellbar, dass es sowohl Patienten mit einer durch den Focus begründeten Sprachstörung, als auch solche mit beiden unabhängigen Symptomen gibt. Diese Theorie wird durch die von Deonna gemachten Beobachtungen unterstützt, die sowohl Argumente für die ursächliche Beziehung (z. B. spektakuläre Sprachverbesserung nach Focussanierung), als auch dagegen (z. B. klinische Manifestation der beiden Symptome zeitlich oft weit auseinander) fand (Deonna, 1991). In der vorliegenden Arbeit kann es daher auch zu einem „Mismatch“ der beiden klinischen Möglichkeiten gekommen sein, d. h. die Fallgruppe enthält sowohl Patienten mit Sprachstörung aufgrund einer fokalen Epilepsie, als auch Patienten mit Epilepsie und unabhängiger linguistischer Dysfunktion.

6.1.2 Zusammenhang zwischen Spikehäufigkeit und Sprachstörung

Manche Autoren führen eine hohe Entladungsfrequenz und eine lange Entladungsdauer als ungünstige Prognosefaktoren bezüglich der Sprachrestitution bei Landau-Kleffner-Syndrom an (Deonna, 1991). Billard et al. verglichen in einer Untersuchung von elf Kindern mit regelmäßigen Entladungssalven im Non REM-Schlaf (CSWS-Syndrom) die Frequenz der Entladungen mit der Schwere der neuropsychologischen Defizite. Der Autor resümierte, dass die Ausprägung der neuropsychologischen Defizite an folgende Faktoren gebunden ist: Alter bei Beginn des epileptischen Krankheitsbildes, Dauer der Erkrankung, und v. a. Intensität und Ausbreitung der paroxysmalen Aktivität (Billard et al., 1990). In Abschnitt 5.5 wurde analysiert, ob die Häufigkeit der Entladungen für die Ausbildung einer Sprachstörung auch in dieser Untersuchung von Bedeutung sein

könnte und so zu einem systematischen Fehler in der Auswertung geführt hat. Dazu wurden die Daten der Patienten, bei denen mindestens ein Focus im Sprachareal lokalisiert, ausgewertet. Beim Vergleich der Patienten mit Sprachstörung mit denen ohne Sprachstörung konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass diese Werte nur orientierenden Charakter haben können, da die Spikehäufigkeit bei einem Patienten in Abhängigkeit von der Vigilanz oft erheblich variiert. Die Erhebung der reellen Spikefrequenz eines Patienten ist jedoch nahezu unmöglich, da eine kontinuierliche Messung nicht realisierbar ist. Selbst bei Aufzeichnung eines Schlaf-EEGs können periodische Entladungssalven der Messung entgehen. Dieser Fehlerquelle konnte nur dadurch minimiert werden, dass alle Patienten unter Schlafentzug einbestellt wurden, um eine größtmögliche Aktivierung des Focus zu erreichen.

6.1.3 Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Sprachstörung

In Abschnitt 5.6 wurden die Patienten beider Gruppen verglichen, bei denen sich mindestens ein Focus in einem Sprachareal befand. Dabei ist erkennbar, dass bei jenen Kindern, die eine Sprachstörung aufweisen, im Durchschnitt eine wesentlich höhere Krankheitsdauer zu beobachten ist (3,24 Jahre), als bei den Patienten ohne Sprachaffektion (0,43 Jahre). Das unterstützt die Vermutung, dass der Zeitfaktor eine wesentliche Einflussgröße zur Ausbildung einer Sprachstörung darstellt. Möglicherweise handelt es sich dabei um eine konsekutive funktionelle Hirnschädigung, die in ihrer Ausprägung von der Summe der durchgemachten epileptischen Bursts oder Staten abhängig ist. Andere Autoren bestätigen die prognostische Bedeutung einer langen Krankheitsdauer mit hoher Entladungsfrequenz. (Billard et al., 1990; Deonna, 1991). Auch aus klinischer Erfahrung ist die frühzeitige Behandlung mit Sanierung des EEG-Befundes für die Reversibilität der Sprachstörung bedeutsam (Gross-Selbeck, 1995). Einschränkend muss aber bemerkt werden, dass in der Fallgruppe eine große Streuung der Werte auftrat (STABW= 3,54 Jahre), während die kurze Krankheitsdauer in der Kontrollgruppe eine größere Konstanz aufwies (STABW= 0,22 Jahre). Der zu beobachtende Stichprobenunterschied hinsichtlich der Krankheitsdauer konnte nicht statistisch signifikant abgesichert werden, was höchstwahrscheinlich auf die geringe verfügbare Fallzahl (sechs bzw. sieben Probanden pro Gruppe) zurückzuführen ist.

6.2 Diskussion der Methodik

6.2.1 Patientengut

Fallzahl

Vor Beginn der Studie wurde eine statistische Beratung am Institut für medizinische Statistik der FSU Jena in Anspruch genommen. Unter der Annahme der zutreffenden Hypothese in 95% der Fälle wurde eine anzustrebende Gruppenstärke von je 17 Patienten festgelegt, um eine Signifikanz der Aussage zu erreichen (ermittelt nach dem Fischer-Test). Aus klinischen Erfahrungswerten der Neuzugänge von Patienten mit fokalen Epilepsien pro Jahr wurde daher eine Laufzeit der Studie von ca. 1,5 bis 2 Jahren anberaunt. Trotz einer erheblich längeren Messzeit wurde die angestrebte Fallzahl nicht erreicht. Dafür lassen sich folgende Gründe aufführen:

- Es wurden in den Jahren 1/1998 bis 12/2000 weniger Neuzugänge mit den entsprechenden Krankheitsbildern registriert.
- Die Untersuchung wurde von einigen Patienten im voraus abgelehnt. Meist wurde nicht die MEG-Untersuchung selbst, sondern die Zustimmung zur notwendigen klinisch-psychiatrischen Konsultation oder zum MRT verweigert.
- Von 29 im Rahmen der Studie gemessenen Patienten konnten nur 21 Datensätze verwendet werden (Abschnitt 5.1.1).

Es muss festgestellt werden, dass auch vergleichbare Studien über keine größeren Fallzahlen verfügten (Tabelle 32).

Tabelle 32: Fallzahlen vergleichbarer Studien

Autor	Jahr	Gegenstand	Zahl untersuchter Patienten
Sobel et al.(Sobel et al., 2000)	2000	LKS	19
Paetau et al.(Paetau et al., 1999)	1999	LKS	4
Lewine et al.(Lewine, 1997)	1997	LKS	6
Morell et al.(Morrell et al., 1995)	1995	LKS	14

LKS= Landau Kleffner Syndrom

Insgesamt scheint es durch die umschriebene Definition der Ausgangsbefunde schwierig, eine für signifikante Ergebnisse erforderliche Fallzahl zu erreichen. Andererseits führte eine gröbere Befunddefinition, z. B. Einschließen von jüngeren

Patienten und Patienten mit hirnstromverändernder Medikation, zu weiteren Fehlerquellen und Verschleierung der Ergebnisse. Insgesamt ist für ein Nachfolgeprojekt ein multizentrischer Ansatz oder eine längere Laufzeit zu empfehlen, um bei guter methodischer Qualität auch eine entsprechende Fallzahl zu gewährleisten.

Gruppenhomogenität

Um beste statistische Vergleichbarkeit zu erreichen, sollten die Gruppen gleichstark sein und es sollte zu jedem Patienten der Fallgruppe möglichst einen Patient mit vergleichbaren Einflussgrößen (Alter, Krankheitsdauer, allgemeines Leistungsvermögen, EEG-Befund) in der Kontrollgruppe geben. Beides konnte in der durchgeführten Studie nicht umgesetzt werden, weil aufgrund der Problematik der geringen Fallzahl jeder entsprechende Patient in die Studie eingeschlossen werden musste.

In Abschnitt 5.3.1 wurde das allgemeine Intelligenzniveau von Fall- und Kontrollgruppe verglichen. Es wurde gezeigt, dass in der Gruppe der Kinder mit Sprachstörungen das Leistungsniveau eher unterdurchschnittlich war. Das macht die Abgrenzung gegen eine Sprachstörung im Sinne einer Teilleistungsstörung schwierig, da das Sprachvermögen von Kindern mit sehr geringem IQ ebenfalls unterdurchschnittlich ist. Durch die testdurchführenden Psychologen wurde versucht, die Kinder mit Sprachstörung im Sinne einer Teilleistungsstörung auch im unteren Normbereich zu extrahieren (die sprachgebundenen Leistungen mussten erheblich schlechtere Testwerte aufweisen im Vergleich zu den nichtsprachlichen Testbereichen). Trotzdem können gerade in den Grenzbereichen von Leistungstests Ungenauigkeiten auftreten. Es wäre auch denkbar, dass bei einigen Studienteilnehmern mit sehr schlechten allgemeinen Leistungsvoraussetzungen besonders der Spracherwerb betroffen ist und bei mangelnder Förderung unterentwickelt bleibt. Die Testwerte dieser Patienten würden evtl. den Kriterien einer Teilleistungsstörung entsprechen und das Gesamtergebnis verfälschen. Ebenso kann vermutet werden, dass das allgemeine Leistungsvermögen von Kindern mit einer besonders schweren Sprachstörung durch die Epilepsie und langem Krankheitsverlauf abnimmt. Besonders bei Patienten mit Problemen im Sprachverständnis wäre ein solcher Verlauf plausibel. Diese Vermutung wurde dadurch bestätigt, dass innerhalb der Studienpopulation Krankheitsdauer und IQ-Wert die eine negativen Korrelation aufwiesen (Abschnitt 5.3.2, Abbildung 14). Die Testwerte solcher Patienten würden die Kriterien der Teilleistungsstörung evtl. nicht mehr erfüllen und

führten so zu einer Ergebnisverfälschung. Auch die inhomogene Verteilung der Testwerte zwischen den Gruppen ließe sich dadurch erklären (Abbildung 12 in Abschnitt 5.3.1).

6.2.2 Technische Ausstattung

Das verwendete 31 Kanal-System des Biomagnetischen Zentrums der Friedrich-Schiller-Universität Jena wurde 1994 installiert und die Auslastung bis heute sehr hoch. Dieses System hat den Vorteil, dass es auch biomagnetische Forschungsbereiche außerhalb des Kopfbereiches abdeckt (Erregungsleitung am Herzen, fetale Hirn- und Herzstudien). Für Fragestellungen im Bereich kortikaler Signalanalysen, wie z. B. die fokalen Epilepsien, aber auch evozierte Potentiale, gibt es jedoch einige Nachteile gegenüber einem Ganzkopfmesssystem: Zum Ersten sind Voruntersuchungen notwendig, die beteiligte Hirnstrukturen detektieren (EEG) oder es muss eine Vorannahme über die Lage beteiligter Hirnstrukturen gemacht werden. Zum Zweiten ist die Variabilität, mit der der Messkopf über dem betreffenden Areal platziert werden kann, relativ groß. Werden bei der Messfeldplatzierung nicht beide Maxima des Magnetfeldes abgedeckt, führt dies zu schlechten Rekonstruktionsergebnissen. Bei Verwendung eines Ganzkopfsystems würde diese unerwünschte Variabilität entfallen. Zum Dritten verlängert sich die Messzeit erheblich, sobald mehrere Hirnstrukturen bzw. Hemisphärenunterschiede untersucht werden sollen. In Rahmen der Studienuntersuchung waren davon die Kinder mit multifokaler Epilepsie betroffen. Nach jeder Messreihe (3 Messungen) zur Darstellung des ersten Focus musste für jeden weiteren Focus der Kryostat umpositioniert, eine neue Probemessung und eine neue Messreihe durchgeführt werden. Durch die apparativ aufwendigen Begleituntersuchungen (EEG, Spulen, EKG) war eine Unterbrechung der Sitzung mit Verlassen der Messkammer nicht möglich. Die lange Messzeit stellt eine erhebliche Belastung dar, die mit einem Ganzkopfsystem vermieden würde.

Für spezielle Fragestellungen innerhalb der Epilepsieforschung, die an die durchgeführte Studie angrenzen, ist die Darstellung der Fortleitung der epileptischen Entladungsfronten von ausgesprochenem Interesse. Diese Untersuchungen können nur mit einem Ganzkopfsystem durchgeführt werden.

6.2.3 Datenanalyse - Koordinatentransformation

In Abschnitt 4.2.4.4 wurde dargestellt, wie die Lokalisationsdaten der Foci durch eine Transformation dem interindividuellen Vergleich zugänglich gemacht wurden. Es handelt sich um die in der neurologischen Forschung übliche Methode der Talairach-Transformation. Dabei werden die Koordinaten der untersuchten Struktur (in diesem Falle der Einzeldipole aus den cluster-Zeitbereichen) in ein standardisiertes Gehirn übertragen, man bezieht sich dabei auf den 1993 von Talairach und Tournoux publizierten MRT-Anatomie-Atlas des Gehirns (Talairach & Tournoux, 1993).

Dieses Gehirn wurde aus den Daten gesunder erwachsener Probanden entwickelt. Da es sich bei der Talairach-Transformation um die am weitesten anerkannte und durchgesetzte Methode beim interindividuellen Vergleich von Hirnstrukturen handelt, wurde dieses Verfahren auch in der vorliegenden Arbeit angewandt. Ungenauigkeiten sind theoretisch durch nichtlineare Wachstumsmuster der einzelnen anatomischen Hirnstrukturen möglich. Alternativ könnte die Anwendung bestimmter auf Kinder normierter Koordinatensysteme in Erwägung gezogen werden. Dabei besteht die Schwierigkeit, dass der spezifischen Ausformung des Gehirns in den verschiedenen Lebensaltern durch die Anwendung mehrerer Datensätze Rechnung getragen werden müsste (Wilke et al., 2002). Außerdem wäre die Vergleichbarkeit der Daten zu anderen Studien eingeschränkt.

Verschiedene Arbeiten beschäftigten sich mit der Anwendbarkeit der Transformation auf das kindliche Gehirn. Kates verglich die transformierten Daten von Kindern und Erwachsenen mit manuell ausgemessenen Daten lobärer Hirnstrukturen. Er stellte fest, dass sich auf der Ebene der lobären Strukturen bei Kindern mit Hilfe der Talairach-Methode sensitive und spezifische Messergebnisse erzielen lassen. Lediglich in Bezug auf tiefere Hirnstrukturen, wie Hirnstamm und subkortikale Kerngebiete, wurde eine geringe Sensitivität und Spezifität festgestellt (Kates et al., 1999). Kaplan et al. unterstützten die Anwendbarkeit der Methode bei größeren anatomischen Strukturen, zeigten aber auch eine eingeschränkte Anwendbarkeit bezüglich kleinerer Strukturen (Kaplan et al., 1997). Kang et al. verglichen mittels fMRT direkt die Lokalisation aktivierter Hirnareale von Kindern mit denen von Erwachsenen bei spezifischen Testaufgaben. Dabei ergaben sich in der Lokalisation aller untersuchter Foci nur äußerst

geringfügige, zu vernachlässigende Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen (Kang et al., 2003). Da in der vorliegenden Studie hauptsächlich kortikale und somit oberflächennahe Strukturen untersucht wurden, unterstützen die aufgeführten Arbeiten die Anwendbarkeit der Talairach-Transformation in der durchgeführten Untersuchung.

6.2.4 Studiendesign

Aus den Ergebnissen der Studie können Schlussfolgerungen gezogen werden, die zur Verbesserung im Design einer Folgestudie verwendet werden können. Nachstehend werden jene Punkte angeführt, die diesbezüglich Beachtung finden sollten.

1. Aus den Abschnitten 3.2 und 6.1.1 geht hervor, wie komplex sich die Frage nach den sprachbeteiligten Kortexarealen darstellt. Bis heute ist kein universelles Modell verfügbar. Die Forschung im Bereich der Sprachverarbeitung ist derzeit sehr umfangreich und lässt die Offenlegung weiterer entscheidender Zusammenhänge erhoffen. Die Auswertung von angrenzenden Fragestellungen in klinischen Bereichen, wie der Epileptologie, würde damit wesentlich vereinfacht.
2. Im Bereich der neuropsychologischen Befundung entsteht durch verschiedene verwandte Testarten eine methodische Unschärfe. Das ist im wesentlichen dadurch bedingt, dass kein Test verfügbar ist, der die Altersspanne der involvierten Patienten umfasst. Es wurde kein reiner Sprachtest, sondern die Daten der klinisch-psychologischen Testung verwendet, die im Rahmen der routinemäßigen Krankheitsabklärung durchgeführt wurden. Hier wäre bei Nachfolgestudien ein Ansatz zur methodischen Verbesserung zu sehen. Allerdings ist bei der Aufstellung neuer psychologischer Untersuchungsparadigmen die Altersanpassung und damit die Vergleichbarkeit der Probanden als sehr problematisch einzustufen.
3. Die Ergebnisse zum Einfluss der Krankheitsdauer führen zu der Vermutung, dass es sich hier um eine wesentliche Einflussgröße handelt. Diese sollte schon von vornherein im Studiendesign Beachtung finden. Dies wäre beispielsweise durch eine entsprechende Gruppenbildung innerhalb der Population möglich. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass die Definition des Krankheitsbeginns eine weitere Fehlerquelle darstellt. In der vorliegenden Studie wurde dazu das erste Symptom der Epilepsie bzw. der erste pathologische EEG-Befund gewählt. Allerdings kann bei

einigen involvierten Krankheitsbilder, wie Rolando-Epilepsie u. a. ein Focus lange Zeit symptomlos bestehen, evtl. auch ohne je diagnostiziert zu werden (Gross-Selbeck, 1993). Lewine et al. berichten in einer Studie beispielsweise von 20 Patienten mit Aphasie, von denen 16 einen “stummen” epileptischen Herd aufwiesen (Lewine, 1997).

4. Da sich kein eindeutiger Zusammenhang bezüglich der Hypothese ergeben hat, wurde die Vermutung aufgestellt, dass bei einem Teil der Patienten die Sprachstörung und das epileptische Syndrom unabhängig voneinander bestehen (siehe auch Abschnitt 6.1.1). Dieser Störfaktor lässt sich im Rahmen einer prospektiven Untersuchung nicht von vornherein ausschließen. Beabsichtigt man den Wahrheitsgehalt der Hypothese unter Ausschaltung dieser Verfälschung zu untersuchen, so wäre ein teilweise retrospektiver Studienansatz empfehlenswert: Erst wenn sich das auf die Epilepsie zurückzuführende und zu untersuchende Symptom einer Sprachstörung auf eine medikamentöse Behandlung hin gebessert hat, kann man von einer Beziehung der Symptome ausgehen. Da aber nach erfolgreicher Behandlung der Focus nicht mehr darstellbar ist, müssen alle Patienten vor Einsetzen der Behandlung untersucht werden. Stellt sich der Therapieerfolg auch hinsichtlich der Sprachbeteiligung ein, kann man davon ausgehen, dass die Symptome Sprachstörung und Epilepsie korrelieren. Die Daten dieser Patienten können dann hinsichtlich der Focuslokalisation analysiert werden (siehe auch Kapitel 7).

7 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die folgenden Ausführungen sollen die klinische Relevanz der durchgeführten Studie innerhalb der pädiatrischen Epilepsieforschung darstellen. Die aufgestellte Arbeitshypothese, dass fokale epileptische Aktivität zu einer konsekutiven Funktionsstörung im Herdbereich führt, konnte mit den Ergebnissen der durchgeführten Studie nicht belegt werden. Bei Patienten ohne Sprachstörung konnte ebenfalls keine signifikante Kumulation von epileptischen Herden außerhalb der Sprachareale nachgewiesen werden.

Die in der Einführung formulierte Frage, ob die Patienten, bei denen die linguistische Dysfunktion auf funktionelle Störungen im Herdbereich zurückzuführen ist, einen wesentlichen Anteil des Patientenpools mit idiopathischer Partialepilepsie und gleichzeitiger Sprachstörung darstellen, muss daher klar verneint werden. In diesem Falle hätte sich trotz der diskutierten Fehlerquellen zumindest ein Trend der Ergebnisse abzeichnen müssen. Der Anteil der fokussierten Patienten scheint wesentlich geringer zu sein als jener Patienten, bei denen beide Symptome unabhängig voneinander bestehen. Daher stellt sich zwischen Fall- und Kontrollgruppe kein Unterschied dar.

Die anknüpfende Fragestellung lautete, ob es sich im klinischen Alltag lohnt, bei Patienten mit Sprachregression eine Focuslokalisation anzustreben, bzw. bei Kindern mit neu diagnostiziertem epileptischen Herd eine präzise Focuslokalisation mittels MEG durchzuführen, um eine Beteiligung des Sprachkortex auszuschließen. Die Rentabilität dieser Vorgehensweise muss nach den erarbeiteten Studienergebnissen bezweifelt werden. Bei einem zu vermutenden geringen Anteil der fokussierten Patientengruppe ergäbe sich ein ungünstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis.

Eine weitere Überlegung in der Einführung bezog sich auf den medikamentösen Therapiebeginn. Ein generell radikalerer Therapieansatz bei Epilepsiepatienten mit Sprachstörung ist nach den Studienergebnissen nicht zu befürworten. Wird bei diesen Patienten aus klinischen Beobachtungen eine Kausalbeziehung zwischen Focus und Sprachstörung vermutet, ist eine Quellenlokalisation mittels MEG zu überlegen. Ergäbe sich in dieser Untersuchung eine sichere Beteiligung des Sprachkortex, könnte ein

verändertes Therapieregime gegebenenfalls gerechtfertigt werden. In einer Nachfolgestudie sollte jedoch vorher abgeschätzt werden, wie hoch der Anteil der Patienten ist, deren Sprachstörung direkt auf den Focus zurückzuführen ist, und wie viele Patienten demnach von dieser Vorgehensweise profitieren würden.

Um in einer Nachfolgestudie die fokussierte Patientengruppe bezüglich der pathophysiologischen Genese der Sprachstörung näher zu untersuchen, muss man die folgenden Überlegungen einbeziehen. Um die Kinder mit kortikaler Funktionsstörung von denen mit unabhängigen Symptomen zu separieren, sollte folgender Studienansatz gewählt werden: Aufgenommene Patienten werden vor Therapiebeginn in der dargestellten Weise untersucht und die MEG-Messungen durchgeführt. Nach Beginn der antiepileptischen Medikation und einer gewissen Beobachtungszeit werden die so genannten "Therapieresponder", d. h. die Patienten mit Sprachverbesserung unter medikamentöser Einstellung, extrahiert. Bei dieser Gruppe ist davon auszugehen, dass zwischen der Epilepsie und der Sprachstörung ein pathophysiologischer Zusammenhang besteht. Dann werden die vorher gemessenen Daten dieser Patienten bezüglich der Focuslokalisation analysiert. Befinden sich bei diesen Kindern die Herde zu einem hohen Prozentsatz im Sprachkortex, kann man von einer funktionellen Störung durch die kontinuierlichen Entladungen ausgehen. Ist dies jedoch nicht der Fall, sind Focus und Sprachregression möglicherweise Ausdruck einer mikrostrukturellen oder biochemischen Schädigung des gesamten Kortex, die sich in verschiedenen Symptomen äußert. Die Ergebnisse des Abschnitts 5.6 lassen vermuten, dass die Krankheitsdauer einen wesentlichen Einflussfaktor bezüglich der Ausbildung einer Sprachstörung darstellt. Das sollte im Studiendesign einer Nachfolgeuntersuchung berücksichtigt werden, indem man beispielsweise eine Gruppenbildung der Patientenpools in solche mit geringer Krankheitsdauer (Wochen bis Monate) und jene mit langer Krankheitsdauer (Jahre) vornimmt.

Die Auswertung vergleichbarer und anschließender Studien wird dadurch erschwert, dass zum augenblicklichen Stand der Forschung kein umfassendes und schlüssiges Sprachmodell verfügbar ist. Die Weiterentwicklung der neuroradiologischen Techniken und zahlreiche thematisch verwandte Studien in der Gegenwart lassen jedoch neue Erkenntnisse zu den kortikalen Abläufen bezüglich der Sprachverarbeitung erhoffen, aus denen dann ein fundiertes Modell entwickelt werden kann.

Unter Berücksichtigung dieser Faktoren ist in der Kinderklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena in absehbarer Zeit ein entsprechendes Nachfolgeprojekt geplant. Ich hoffe, neben den oben genannten klinischen Erkenntnissen, mit dieser Untersuchung ein methodisches und theoretisches Fundament zur weiteren Analyse dieses neuropädiatrischen Themenbereiches erarbeitet zu haben.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- Ackermann H, Hertrich I and Ziegler W (1993) [Prosodic disorders in neurologic diseases--a review of the literature]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 61 (7): 241-53.
- Ackermann H, Wildgruber D and Grodd W (1997) [Neuroradiologic activation studies of cerebral organization of language capacities. A review of the literature]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 65 (4): 182-94.
- Andrä W and Nowak H: *Magnetism in Medicine, a handbook*. Wiley-VCH-Verlag Berlin, Berlin, Weinheim, New York (1998) S. Pages.
- Basso A, Lecours AR, Moraschini S and Vanier M (1985) Anatomoclinical correlations of the aphasias as defined through computerized tomography: exceptions. *Brain Lang* 26 (2): 201-29.
- Bates E, Thal D, Trauner D, Fenson J, Aram D, Eisele J and Nass R (1997) From first words to grammar in children with focal brain injury. *Dev Neuropsych* 13 (3): 275-343.
- Baule GM, McFee, R. (1963) Detection of the magnetic field of the heart. *American Heart Journal* 55: 95-96.
- Bavelier D, Corina D, Jezzard P, Padmanabhan S, Clark V, Karni A, Prinster A, Braun A, Lalwanim A, Rauschecker V, Turner R and Neville H (1997) Sentence reading: A functional MRI study at 4 Tsla. *J Cogn Neurosci* 9: 664-686.
- Beaumanoir A: The Landau-Kleffner syndrome. In: Roger J DC, Bureau M, Dreifuss E, Wolf P (eds.): *Epilepsy with continious spikes and waves during slow sleep*. John Libbey Eurotext, London- Paris (1985).
- Benson DF, Sheremata WA, Bouchard R, Segarra JM, Price D and Geschwind N (1973) Conduction aphasia. A clinicopathological study. *Arch Neurol* 28 (5): 339-46.
- Billard C, Autret A, Lucas B, Degiovanni E, Gillet P, Santini JJ and de Toffol B (1990) Are frequent spike-waves during non-REM sleep in relation with an acquired neuro-psychological deficit in epileptic children? *Neurophysiol Clin* 20 (6): 439-53.
- Binder JR (1997) Neuroanatomy of language processing studied with functional MRI. *Clin Neurosci* 4 (2): 87-94.
- Binder JR, Rao SM, Hammeke TA, Frost JA, Bandettini PA, Jesmanowicz A and Hyde JS (1995) Lateralized human brain language systems demonstrated by task subtraction functional magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 52 (6): 593-601.
- Bottini G, Corcoran R, Sterzi R, Paulesu E, Schenone P, Scarpa P, Frackowiak RS and Frith CD (1994) The role of the right hemisphere in the interpretation of figurative aspects of language. A positron emission tomography activation study. *Brain* 117 (6): 1241-53.
- Braun C, Kaiser S, Kincses WE and Elbert T (1997) Confidence interval of single dipole locations based on EEG data. *Brain Topogr* 10 (1): 31-9.
- Broca P (1861) Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, siuivies d'une observation d'aphémie (perte de la parole). *Buletin Société d'Anatomie* 36: 330-57.
- Caplan D (1993) *Neurolinguistics and Linguistic Aphasiology: An Introduction*. Cambridge Studies in Speech Science and Communication. Cambridge, New York, Melbourne, Cambridge University Press.

- Cappa S, Cavallotti G and Vignolo LA (1981) Phonemic and lexical errors in fluent aphasia: correlation with lesion site. *Neuropsychologia* 19 (2): 171-7.
- Carpenter PA, Just MA, Keller TA, Eddy WF and Thulborn KR (1999) Time course of fMRI-activation in language and spatial networks during sentence comprehension. *Neuroimage* 10 (2): 216-24.
- Chee MW, O'Craven KM, Bergida R, Rosen BR and Savoy RL (1999) Auditory and visual word processing studied with fMRI. *Hum Brain Mapp* 7 (1): 15-28.
- Cohen D (1968) Magnetencephalography. Evidence of magnetic fields produced by alphas rhythm currents. *Science* 161: 784 - 786.
- Cohen R, Kelter S, Komeda M and Meier E: Sprache und Denken. In: Von Stechow A and Schepping M (eds.): Beiträge aus der Aphasieforschung. Fortschritte in der Semantik. Grammatikalische und sprachliche Prozesse. Acta Humanoria, Weinheim (1998):79-112.
- Demonet JF, Fiez JA, Paulesu E, Petersen SE and Zatorre RJ (1996) PET Studies of Phonological Processing: A Critical Reply to Poeppel. *Brain Lang* 55 (3): 352-79.
- Demonet JF, Chollet F, Ramsay S, Cardebat D, Nespoulous JL, Wise R, Rascol A and Frackowiak R (1992) The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. *Brain* 115 (Pt 6): 1753-68.
- Deonna TW (1991) Acquired epileptiform aphasia in children (Landau-Kleffner syndrome). *J Clin Neurophysiol* 8 (3): 288-98.
- Dronkers NF, Pinker S and Damasio A: Language and the Aphasias. In: Kandel ER, Schwartz JH and Jessell TM (eds.): Principles of Neural Science 4/e. McGraw-Hill, New York (2000):1169-1185.
- Eslava-Cobos J and Mejia L (1997) Landau-Kleffner syndrome: much more than aphasia and epilepsy. *Brain Lang* 57 (2): 215-24.
- Fiez JA and Raichle ME (1997) Linguistic processing. *Int Rev Neurobiol* 41: 233-54.
- Fiez JA and Petersen SE (1998) Neuroimaging studies of word reading. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 (3): 914-21.
- Fiez JA, Raichle ME, Balota DA, Tallal P and Petersen SE (1996a) PET activation of posterior temporal regions during auditory word presentation and verb generation. *Cereb Cortex* 6 (1): 1-10.
- Fiez JA, Raife EA, Balota DA, Schwarz JP, Raichle ME and Petersen SE (1996b) A positron emission tomography study of the short-term maintenance of verbal information. *J Neurosci* 16 (2): 808-22.
- FitzGerald DB, Cosgrove GR, Ronner S, Jiang H, Buchbinder BR, Belliveau JW, Rosen BR and Benson RR (1997) Location of language in the cortex: a comparison between functional MR imaging and electrocortical stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol* 18 (8): 1529-39.
- Freitag C, May T, Pfäfflin M, König S and Rating D (2001) Incidence of Epilepsies and Epileptic Syndromes in Children and Adolescents: A Population-Based Prospective Study in Germany. *Epilepsia* 42 (8): 979-985.
- Freud S (1891, Nachdruck Fischer 1992) Zur Auffassung der Aphasien: Eine kritische Studie. Leipzig, Wien.
- Friederici AD, Meyer M and von Cramon DY (2000) Auditory language comprehension: an event-related fMRI study on the processing of syntactic and lexical information. *Brain Lang* 75 (3): 289-300.
- Frith CD, Friston KJ, Liddle PF and Frackowiak RS (1991) A PET study of word finding. *Neuropsychologia* 29 (12): 1137-48.

- Frostig RD, Lieke EE, Ts'o DY and Grinvald A (1990) Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high-resolution optical imaging of intrinsic signals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87 (16): 6082-6.
- Goldman-Rakic PS (1988) Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. *Annu Rev Neurosci* 11: 137-56.
- Gross-Selbeck (1995) treatment of "benign" partial epilepsies of childhood, including atypical forms. *Neuropediatrics* 26: 45-50.
- Gross-Selbeck G: Klinik der sogenannten benignen Partialepilepsien. medicin+pharmacie Dr. Werner Rudat & Co, (1993) S. Pages.
- Gross-Selbeck G, Benkel I and Wegener A (2003) Das EEG bei den idiopathischen fokalen Epilepsien - wann behandeln? *Zeitschrift für Epileptologie (im Druck)*.
- Hari R and Lounasmaa OV (1989) Recording and interpretation of cerebral magnetic fields. *Science Review*: 244(4903):432-6.
- Hauelsen J (2002) Fields of application of biomagnetic measurements. *Neurophysiol. Lab.* 24/2: 88-94.
- Hauelsen J (2003) Numerische Berechnung und Analyse biomagnetischer Felder [Habilitationsschrift]. Technische Universität Illmenau.
- Heijbel J and Bohman M (1975) Benign epilepsy of children with centrotemporal EEG foci: intelligence, behavior, and school adjustment. *Epilepsia* 16 (5): 679-87.
- Heiss W, Pawlik G, Fink G, Grond M, Herholz K and Kessler J: Metabolic activation of the brain by speech and visual recognition. In: Lassen NA, Ingvar DH, Raichle ME and Friberg L (eds.): *Brain work and mental activity*. Munksgaard, Kopenhagen (1991):335-343.
- Hinke RM, Hu X, Stillman AE, Kim SG, Merkle H, Salmi R and Ugurbil K (1993) Functional magnetic resonance imaging of Broca's area during internal speech. *Neuroreport* 4 (6): 675-8.
- Holmes G, McKeever M and Saunders Z (1981) Epileptiform activity in aphasia of childhood: an epiphenomenon? *Epilepsia* 22 (6): 631-9.
- Howard D, Patterson K, Wise R, Brown WD, Friston K, Weiller C and Frackowiak R (1992) The cortical localization of the lexicons. Positron emission tomography evidence. *Brain* 115 (6): 1769-82.
- Huber P, Gutbrodt K, Ozdoba C, Nirkko A, Lövblad KO and Schrodt G (2000) Zur Geschichte der Aphasie und Sprachlokalisation im Gehirn. *Schweizer Medizinische Wochenschrift* 130: 49-59.
- Huonker R, Nowak H, Rzanny R and Rieke K (1996) Combined 3D neuromagnetic source imaging and MRI-scans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 47: 439-47.
- Ingvar DH (1977) Functional responses of the human brain studied by regional cerebral blood flow techniques. *Acta Clin Belg* 32 (2): 68-83.
- Ingvar DH and Schwartz MS (1974) Blood flow patterns induced in the dominant hemisphere by speech and reading. *Brain* 97 (2): 273-8.
- Jennings JM, McIntosh AR and Kapur S (1998) Mapping neural interactivity onto regional activity: an analysis of semantic processing and response mode interactions. *Neuroimage* 7 (3): 244-54.
- Josephson B (1962) Possible new effects in superconductive tunneling. *Phys. Lett.* 1: 251-253.
- Just MA, Carpenter PA, Keller TA, Eddy WF and Thulborn KR (1996) Brain activation modulated by sentence comprehension. *Science* 274 (5284): 114-6.

- Kamada K, Moller M, Sagner M, Kassubek J, Kaltenhauser M, Kober H, Uberall M, Lauffer H, Wenzel D and Vieth J (1998) Localization analysis of neuronal activities in benign rolandic epilepsy using magnetoencephalography. *J Neurol Sci* 154 (2): 164-72.
- Kandel E, Schwartz J and Jessell T: *Principles of Neural Science* 4/e. McGraw-Hill, New York (2000)
- Kang HC, Burgund ED, Lugar HM, Petersen SE and Schlaggar BL (2003) Comparison of functional activation foci in children and adults using a common stereotactic space. *Neuroimage* 19 (1): 16-28.
- Kaplan DM, Liu AM, Abrams MT, Warsofsky IS, Kates WR, White CD, Kaufmann WE and Reiss AL (1997) Application of an automated parcellation method to the analysis of pediatric brain volumes. *Psychiatry Res* 76 (1): 15-27.
- Kates WR, Warsofsky IS, Patwardhan A, Abrams MT, Liu AM, Naidu S, Kaufmann WE and Reiss AL (1999) Automated Talairach atlas-based parcellation and measurement of cerebral lobes in children. *Psychiatry Res* 91 (1): 11-30.
- Keating D, Turrell G and Ozanne A (2001) Childhood speech disorders: reported prevalence, comorbidity and socioeconomic profile. *J Paediatr Child Health* 37 (5): 431-6.
- Kiehl KA, Laurens KR and Liddle PF (2002) Reading anomalous sentences: an event-related fMRI study of semantic processing. *Neuroimage* 17 (2): 842-50.
- Knopman DS, Rubens AB, Klassen AC and Meyer MW (1982) Regional cerebral blood flow correlates of auditory processing. *Arch Neurol* 39 (8): 487-93.
- Knopman DS, Rubens AB, Klassen AC, Meyer MW and Niccum N (1980) Regional cerebral blood flow patterns during verbal and nonverbal auditory activation. *Brain Lang* 9 (1): 93-112.
- Knosche TR, Meyer M, Friederici AD, von Cramon DY and Maess B (1998) Reconsidering the right hemisphere involvement during language processing: Evidence from MEG and Functional MRI. *Int J Psychophys* 30: 153-154.
- Kohlmeyer K (1975) Dynamic speech studies by measurement of regional cerebral blood flow in aphasic and non aphasic cases. Symposium on cerebral blood flow and Metabolism, Edinburgh.
- Kuperberg GR, McGuire PK, Bullmore ET, Brammer MJ, Rabe-Hesketh S, Wright IC, Lythgoe DJ, Williams SC and David AS (2000) Common and distinct neural substrates for pragmatic, semantic, and syntactic processing of spoken sentences: an fMRI study. *J Cogn Neurosci* 12 (2): 321-41.
- Landau WM and Kleffner FR (1957) Syndrom of aquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology, official Journal of the American Academy of Neurology* 7: 523-30.
- Lassen NA and Larsen B (1980) Cortical activity in the left and right hemispheres during language-related brain functions. *Phonetica* 37 (1-2): 27-37.
- Legarda S, Jayakar P, Duchowny M, Alvarez L and Resnick T (1994) Benign rolandic epilepsy: high central and low central subgroups. *Epilepsia* 35 (6): 1125-9.
- Lerman P, Lerman-Sagie T and Kivity S (1991) Effect of early corticosteroid therapy for Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 33 (3): 257-60.
- Lewine J (1997) Neuromagnetic evaluation of children with aquired developmental aphasia. *Epilepsia* 38: 128.
- Loiseau P and Duche B (1992) Benign rolandic epilepsy. *Adv Neurol* 57: 411-7.
- Mantovani JF and Landau WM (1980) Acquired aphasia with convulsive disorder: course and prognosis. *Neurology* 30 (5): 524-9.

- Marescaux C, Hirsch E, Finck S, Maquet P, Schlumberger E, Sellal F, Metz-Lutz MN, Alembik Y, Salmon E and Franck G (1990) Landau-Kleffner syndrome: a pharmacologic study of five cases. *Epilepsia* 31 (6): 768-77.
- Maximilian VA (1982) Cortical blood flow asymmetries during monaural verbal stimulation. *Brain Lang* 15 (1): 1-11.
- Mazoyer B, Tzourio N, Frak V, Syrota A, Dehaene S, Cohen L and Mehler J (1993) The Cortical Representation of Speech. *J Cogn Neurosci* 5 (4): 467-479.
- McCarthy G, Blamire AM, Rothman DL, Gruetter R and Shulman RG (1993) Echo-planar magnetic resonance imaging studies of frontal cortex activation during word generation in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90 (11): 4952-6.
- Melcher JR and Cohen D (1988) Dependence of the MEG on dipole orientation in the rabbit head. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 70 (5): 460-72.
- Meusers M and Albani M: Die idiopathischen Partialepilepsien im Kindesalter. In: Besser R and Gross-Selbeck G (eds.): *Epilepsiesyndrome-Therapiestrategien*. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, New York (2003) 3:98-109.
- Mills DL, CoffeyCorina S and H.J. N (1997) Language comprehension and cerebral specialization from 13 to 20 month. *Dev Neuropsych* 13 (3): 397-445.
- Mimura M, Kato M, Sano Y, Kojima T, Naeser M and Kashima H (1998) Prospective and retrospective studies of recovery in aphasia. Changes in cerebral blood flow and language functions. *Brain* 121 (11): 2083-94.
- Morrell F, Whisler WW, Smith MC, Hoepfner TJ, de Toledo-Morrell L, Pierre-Louis SJ, Kanner AM, Buelow JM, Ristanovic R, Bergen D and et al. (1995) Landau-Kleffner syndrome. Treatment with subpial intracortical transection. *Brain* 118 (6): 1529-46.
- Mouridsen SE (1995) The Landau Kleffner Syndrome: a review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 4: 223-28.
- Muller RA, Rothermel RD, Behen ME, Muzik O, Mangner TJ and Chugani HT (1997) Receptive and expressive language activations for sentences: a PET study. *Neuroreport* 8 (17): 3767-70.
- Nass R and Devinsky O (1999) Autistic regression with rolandic spikes. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 12 (3): 193-7.
- Ni W, Constable RT, Mencl WE, Pugh KR, Fulbright RK, Shaywitz SE, Shaywitz BA, Gore JC and Shankweiler D (2000) An event-related neuroimaging study distinguishing form and content in sentence processing. *J Cogn Neurosci* 12 (1): 120-33.
- Nowak H and Huonker R: Multikanalregistrierung für das Gehirnmagnetfeld. In: Ahlers H (eds.): *Multisensorikpraxis*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1997):255-268.
- Paetau R, Granstrom ML, Blomstedt G, Jousmaki V, Korkman M and Liukkonen E (1999) Magnetoencephalography in presurgical evaluation of children with the Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 40 (3): 326-35.
- Papanicolaou AC, Simos PG, Breier JI, Zouridakis G, Willmore LJ, Wheless JW, Constantinou JE, Maggio WW and Gormley WB (1999) Magnetoencephalographic mapping of the language-specific cortex. *J Neurosurg* 90 (1): 85-93.
- Papathanassiou D, Etard O, Mellet E, Zago L, Mazoyer B and Tzourio-Mazoyer N (2000) A common language network for comprehension and production: a contribution to the definition of language epicenters with PET. *Neuroimage* 11 (4): 347-57.

- Paquier PF, Van Dongen HR and Loonen CB (1992) The Landau-Kleffner syndrome or 'acquired aphasia with convulsive disorder'. Long-term follow-up of six children and a review of the recent literature. *Arch Neurol* 49 (4): 354-9.
- Patry G, Lyagoubi S and Tassinari CA (1971) Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. *Arch Neurol* 24 (3): 242-52.
- Pesola K, Tenner U, Nenonen J, Endt P, Brauer H, Leder U and Katila T (1999) Multichannel magnetocardiographic measurements with a physical thorax phantom. *Med Biol Eng Comput* 37 (1): 2-7.
- Petersen SE and Fiez JA (1993) The processing of single words studied with positron emission tomography. *Annu Rev Neurosci* 16: 509-30.
- Petersen SE, Fiez JA and Corbetta M (1992) Neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 2 (2): 217-22.
- Petersen SE, Fox PT, Snyder AZ and Raichle ME (1990) Activation of extrastriate and frontal cortical areas by visual words and word-like stimuli. *Science* 249 (4972): 1041-4.
- Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M and Raichle ME (1988) Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature* 331 (6157): 585-9.
- Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M and Raichle ME (1989) Positron emission tomographic studies of the processing of single words. *J Cogn Neurosci* 1: 153-170.
- Poeck K, de Bleser R and von Keyserlingk DG (1984) Computed tomography localization of standard aphasic syndromes. *Adv Neurol* 42: 71-89.
- Posner MI, Petersen SE, Fox PT and Raichle ME (1988) Localization of cognitive operations in the human brain. *Science* 240 (4859): 1627-31.
- Pulvermuller F (1999) Words in the brain's language. *Behav Brain Sci* 22 (2): 253-79; discussion 280-336.
- Raichle ME (1990) Developing a functional anatomy of the human visual system with positron emission tomography. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 67: 257-70.
- Raichle ME, Fiez JA, Videen TO, MacLeod AM, Pardo JV, Fox PT and Petersen SE (1994) Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cereb Cortex* 4 (1): 8-26.
- Rapin I (1995) Acquired Aphasia in Children. *J Child Neurol* 10: 267-70.
- Rosburg T, Weiss T, Haueisen J, Nowak H and Sauer H (1996) Internal consistency of dipole localizations for the human movement-evoked magnetic field component 1 (MEF 1). *Neurosci Lett* 215 (1): 45-8.
- Rose DF and Ducla-Soares E (1990) Comparison of electroencephalography and magnetoencephalography. *Adv Neurol* 54: 33-7.
- Rosen HJ, Ojemann JG, Ollinger JM and Petersen SE (2000) Comparison of brain activation during word retrieval done silently and aloud using fMRI. *Brain Cogn* 42 (2): 201-17.
- Rueckert L, Appollonio I, Grafman J, Jezard P, Johnson R, Jr., Le Bihan D and Turner R (1994) Magnetic resonance imaging functional activation of left frontal cortex during covert word production. *J Neuroimaging* 4 (2): 67-70.
- Ryding E, Bradvik B and Ingvar DH (1987) Changes of regional cerebral blood flow measured simultaneously in the right and left hemisphere during automatic speech and humming. *Brain* 110 (5): 1345-58.
- Sawaki L, Yaseen Z, Kopylev L and Cohen LG (2003) Age-dependent changes in the ability to encode a novel elementary motor memory. *Ann Neurol* 53 (4): 521-4.

- Schittenhelm R and Oppelt A (1990) Biomagnetische Diagnostik. *Physik in unserer Zeit* 21: 161-171.
- Schlaggar BL, Brown TT, Lugar HM, Visscher KM, Miezin FM and Petersen SE (2002) Functional neuroanatomical differences between adults and school-age children in the processing of single words. *Science* 296 (5572): 1476-9.
- Schmid RG and Tirsch WS: Die EEG-Diagnostik von Berger bis in das Computerzeitalter. In: Schmid RG and Tirsch WS (eds.): *Klinische Elektroenzephalografie des Kindes- und Jugendalters*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (1995):13-35.
- Schreckenberger M, Gouzoulis-Mayfrank E, Sabri O, Arning C, Schulz G, Tuttass T, Wagenknecht G, Kaiser HJ, Sass H and Buell U (1998) Cerebral interregional correlations of associative language processing: a positron emission tomography activation study using fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med* 25 (11): 1511-9.
- Simos PG, Papanicolaou AC, Breier JI, Fletcher JM, Wheless JW, Maggio WW, Gormley W, Constantinou JE and Kramer L (2000) Insights into brain function and neural plasticity using magnetic source imaging. *J Clin Neurophysiol* 17 (2): 143-62.
- Sobel DF, Aung M, Otsubo H and Smith MC (2000) Magnetoencephalography in children with Landau-Kleffner syndrome and acquired epileptic aphasia. *AJNR Am J Neuroradiol* 21 (2): 301-7.
- Stefan H, Schuler P, Abraham-Fuchs K, Schneider S, Gebhardt M, Neubauer U, Hummel C, Huk WJ and Thierauf P (1994) Magnetic source localization and morphological changes in temporal lobe epilepsy: comparison of MEG/EEG, ECoG and volumetric MRI in presurgical evaluation of operated patients. *Acta Neurol Scand Suppl* 152: 83-8.
- Stowe L, Wijers A, Willemsen A, Paans A, Mulder G and Zwarts F (1996) Syntactic complexity and verbal working memory. *Neuroimage* 3: 460.
- Stowe LA, Paans AM, Wijers AA, Zwarts F, Mulder G and Vaalburg W (1999) Sentence comprehension and word repetition: a positron emission tomography investigation. *Psychophysiology* 36 (6): 786-801.
- Stromswold K, Caplan D, Alpert N and Rauch S (1996) Localization of syntactic comprehension by positron emission tomography. *Brain Lang* 52 (3): 452-73.
- Talairach J and Tournoux P: *Referentially Orientated Cerebral MRI Anatomy*. Thieme, New York (1993)
- Tassinari CA, Bureau M, Dravet C and Roger J: Epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep. In: Roger J DC, Bureau M, Dreifuss E, Wolf P (eds.): *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. John Libbey Eurotext, London-Paris (1985):194-204.
- Tharpe AM, Johnson GD and Glasscock ME, 3rd (1991) Diagnostic and management considerations of acquired epileptic aphasia or Landau-Kleffner syndrome. *Am J Otol* 12 (3): 210-4.
- Waberski TD, Buchner H, Lehnertz K, Hufnagel A, Fuchs M, Beckmann R and Rienacker A (1998) Properties of advanced headmodelling and source reconstruction for the localization of epileptiform activity. *Brain Topogr* 10 (4): 283-90.
- Wernicke C (1874, Nachdruck: Springer 1974) *Der aphasische Symptomencomplex: eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*. Cohn und Weigert. Breslau.
- Wilke M, Schmithorst VJ and Holland SK (2002) Assessment of spatial normalization of whole-brain magnetic resonance images in children. *Hum Brain Mapp* 17 (1): 48-60.

- Willmes K and Poeck K (1993) To what extent can aphasic syndromes be localized? *Brain* 116 (Pt 6): 1527-40.
- Wise R, Chollet F, Hadar U, Friston K, Hoffner E and Frackowiak R (1991) Distribution of cortical neural networks involved in word comprehension and word retrieval. *Brain* 114 (Pt 4): 1803-17.
- Yetkin FZ, Hammeke TA, Swanson SJ, Morris GL, Mueller WM, McAuliffe TL and Haughton VM (1995) A comparison of functional MR activation patterns during silent and audible language tasks. *AJNR Am J Neuroradiol* 16 (5): 1087-92.
- Zardini G, Molteni B, Nardocci N, Sarti D, Avanzini G and Granata T (1995) Linguistic development in a patient with Landau-Kleffner syndrome: a nine-year follow-up. *Neuropediatrics* 26 (1): 19-25.
- Zatorre RJ, Evans AC, Meyer E and Gjedde A (1992) Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. *Science* 256 (5058): 846-9.

ANHANG

Erhebungsbogen

Befragung der Patienten der MMO- Studie durch den aufnehmenden Arzt

Datum:
 Name des Arztes:
 Name des Patienten:
 Geburtsdatum:
 Linkshänder: Ja/Nein

Anamnese des Patienten

- Aufnahmegrund:
- sonstige Krankheiten, welche:
- allgemeine Entwicklung des Kindes motorisch/intellektuell:
- schulische Leistungen:

Angaben zur Epilepsie

- Epilepsie schon bekannt? Ja/Nein
- seit wann:
- Erstmanifestation: Anfall / Zufallsbefund im EEG / andere wenn andere, welche?:
- treten Anfälle auf: Ja/Nein
- Anfallstyp: fokal/generalisiert
- Beschreibung der Anfälle:
- Häufigkeit der Anfälle:/Monat
- Epilepsie in der Familie: Ja/Nein
wenn ja, bei wem:

Angaben zur Sprache

- Beschreibung des Sprachverhaltens des Kindes durch die Eltern:
- sprachliche Entwicklung: regelrecht / verzögert
wenn verzögert, seit wann:.....
Beschreibung:.....
deutlich / verwaschen
- Aussprache:
- logopädische Behandlung
schon einmal beansprucht: Ja/Nein
andere Teilleistungsstörungen bekannt: Ja/Nein
wenn ja welche:

Unterschrift des Arztes:

Ich bin mit der wissenschaftlichen Auswertung der erfragten Daten einverstanden:

Unterschrift der Eltern:

Einverständniserklärung



Friedrich-Schiller-Universität Jena . Postfach . D-07740 Jena

Universitätsklinikum Jena

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Geschäftsführender Direktor
Univ.-Prof. Dr. Felix Zintl

Kochstraße 2
D-07745 Jena

Abt. für Neuropädiatrie
Direktor: Prof. Dr. U. Brandl

Telefon: 0 36 41 – 93 84 15
Telefax: 0 36 41 – 93 80 73

email: neuroped@med.uni-jena.de

Jena, den

Name des Patienten:.....

Geburtsdatum:.....

Liebe Eltern,

Ihrem Kind wurde eine Untersuchung der Hirnaktivität (MEG) empfohlen. Das MEG (Magnetencephalogramm) ist eine schmerzlose Methode, die von den Hirnzellen ausgesandte magnetische Aktivität aufzuzeichnen. Dadurch können Störungen festgestellt und genau lokalisiert werden.

Die Methode

Ihrem Kind werden, ähnlich wie beim EEG, Elektroden angelegt und es wird auf einer Liege unter dem Messgerät positioniert. Das Magnetfeld der Erde ist viel stärker als die über dem Kopf messbaren Felder, deshalb muss die Untersuchung in einem abgeschirmten Raum stattfinden. Während einer etwa einstündigen Messung wird die Hirnaktivität aufgezeichnet. Im Schlaf ist die epileptische Aktivität besser im Hirnstrombild ersichtlich, deshalb wird vorher ein Schlafentzug vorgenommen. Die Untersuchung ist völlig ungefährlich und schmerzlos, der Patient wird dabei keiner Strahlung oder magnetischen Feldern ausgesetzt. Es sind keine Nebenwirkungen bekannt.

Wissenschaftliche Verwendung der gemessenen Daten und der aufgenommenen Bilder

Das MEG ist eine relativ neue Methode, deren Möglichkeiten teilweise noch Gegenstand der Forschung sind. Wir bearbeiten Projekte zur Anwendung des MEG bei Kindern mit Störungen im Sprach- und Lernbereich. Daher bitten wir Sie, die erhobenen Daten zur statistischen Auswertung verwenden zu dürfen.

Unsere Ergebnisse möchten wir gern wissenschaftlichen Publikum vorstellen. Um unsere Messanordnung darstellen zu können, benötigen wir einige Beispielbilder. Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie mit einigen Fotoaufnahmen einverstanden wären.

Ich bin mit der Speicherung und Auswertung der Daten, sowie mit der Veröffentlichung der aufgenommenen Bilder einverstanden:

Danksagung

Viele engagierte und liebenswerte Menschen haben in dem ein oder anderen Detail an dieser Arbeit mitgewirkt und mich der langersehnten Fertigstellung dieser Arbeit näher gebracht. Da gab es Fragen zu Softwareprogrammen, Akteneinträgen, Datenbanken, Statistischen Auswertungen und deutscher Rechtschreibung, zu Formatierungen, Papiersorten, ungeschriebenen Gesetzen und vielem mehr. All denen sei an dieser Stelle herzlichst gedankt. Besondere Anerkennung meinerseits gilt vor allem folgenden Personen:

Prof. U. Brandl	für die Vergabe des Themas, die Betreuung der Studie und die Fähigkeit, Zweifel in Motivation zu wandeln,
Dr. J. Haueisen	für die Nachbearbeitung des Manuskriptes und sein offenes Ohr,
Dr. R. Huonker	für seine grenzenlose Geduld im Erklären von Insiderwissen,
Dr. F. Giessler	für das Wiederaufheben abgestürzter Dinge,
Herrn U. Schulze	für die Sorge um das leibliche Wohlbefinden der Kollegen,
Frau D. Weiss	für Ihre geduldige und zuvorkommende Art,
Dr. K. Wetzel	für die Erstellung und Analyse der psychologischen Befunde,
die EEG-Abteilung der Kinderklinik Jena	für die freundliche Zuarbeitung und die Vermittlung von Befunden,
D. Seidel und B. Bartenbach	für die Korrekturen und ihre Hilfe beim Lösen so mancher „multi-tasking“ Probleme,
meinen Eltern B. und G. Müller	für die uneingeschränkte Unterstützung meiner persönlichen Ziele,
meinem Mann Daniel Kinder	für seine Geduld und die Fähigkeit zur Rückenstärkung und ~massage,
und meiner Tochter Lucia	für die erfrischende Art, den Lebensmittelpunkt auf das Wesentliche zu zentrieren.

Nicht zuletzt sei erwähnt, dass mir die Fertigstellung der Arbeit ohne die Zusicherung eines Stipendiums aus dem Hochschulwissenschaftsprojekt 3 des Landes Thüringen in diesem Zeitraum nicht möglich gewesen wäre. Vielen Dank allen Verantwortlichen!

Lebenslauf

persönliche Daten Silvia Kinder, geb. Müller
geboren am 17.03.1976 in Rochlitz
verheiratet, 1 Kind

Schulbildung

1982-1991	Grundschulausbildung in Chemnitz
1991-1994	Gymnasium in Chemnitz
24.06.1994	Abschluss: Abitur

Hochschulausbildung

1994-2002	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
16.09.1996	Ärztliche Vorprüfung
28.08.1997	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
21.03.2000	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
06/2001-06/2002	Elternzeit
16.12.2002	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
01/2003-01/2004	Promotionsstipendium des Landes Thüringen (Wiedereinstiegsstipendium)

Jena, 16.02.2004

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller Universität bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials, sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:
 - Prof. Dr. Ulrich Brandl (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, FSU Jena)
 - Dr. Jens Haueisen (Biomagnetisches Zentrum, FSU Jena)
 - Dr. Ralf Huonker (Biomagnetisches Zentrum, FSU Jena)
 - Dr. Rüdiger Vollandt (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, FSU Jena),
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,
- Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Erhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
- ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, am 16.02.2004